

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

N°

959

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jack PENINON

né le 6 Octobre 1933, à Villaines les Rochers (I et L)

Présentée et soutenue publiquement le:

ETUDE STATISTIQUE ET CRITIQUE

de 547 ÉPREUVES D'HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE

REALISÉES en cours de GESTATION

et dans le POST-PARTUM PRECOCE

Président: Mr. LEPAGE Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-V

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jack PENINON

né le 6 Octobre 1933, à Villaines les Rochers (I et L)

Présentée et soutenue publiquement le:

ETUDE STATISTIQUE ET CRITIQUE

de 547 EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE

REALISEES en cours de GESTATION

et dans le POST-PARTUM PRECOCE

Président: Mr. LEPAGE Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE . PARIS.V

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouquet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER

2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
	{ JAYLE (M.-F.)
Biochimie médicale	{ SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
	{ BINET (L.)
Physiologie	{ BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
	{ DOGNON (A.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Hygiène et médecine préventive	BOURLIÈRE (F.)
	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2^e CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié CORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (C.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Cliniques médicales	CASTAIGNE (P.)
	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	DEBRAY (C.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	GENNES (L. de)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DEROT (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	DAVID (M.)
Cliniques obstétricales	GARCIN (R.)
	Baudelocque LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.)
	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COQUINAUD (G.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.) BARBIER (P.) pr. s. ch.	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.) BAULIEU Et. m. conf.	Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÖPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTER (G.) AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)		LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.) BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Hématologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Histologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hydrologie	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)		
Hygiène	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)	Pathologie médicale	
Maladies infectieuses	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine légale	ALBAHARY (C.) PERTUISSET (B.)		
Médecine du travail	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.)		
Neuro-chirurgie	MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (G.) THOYER-ROZAT (J.)		
Neurologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)	Pédiatrie-Puériculture	
Obstétrique			
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phthisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ GERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Milles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes PARENTS

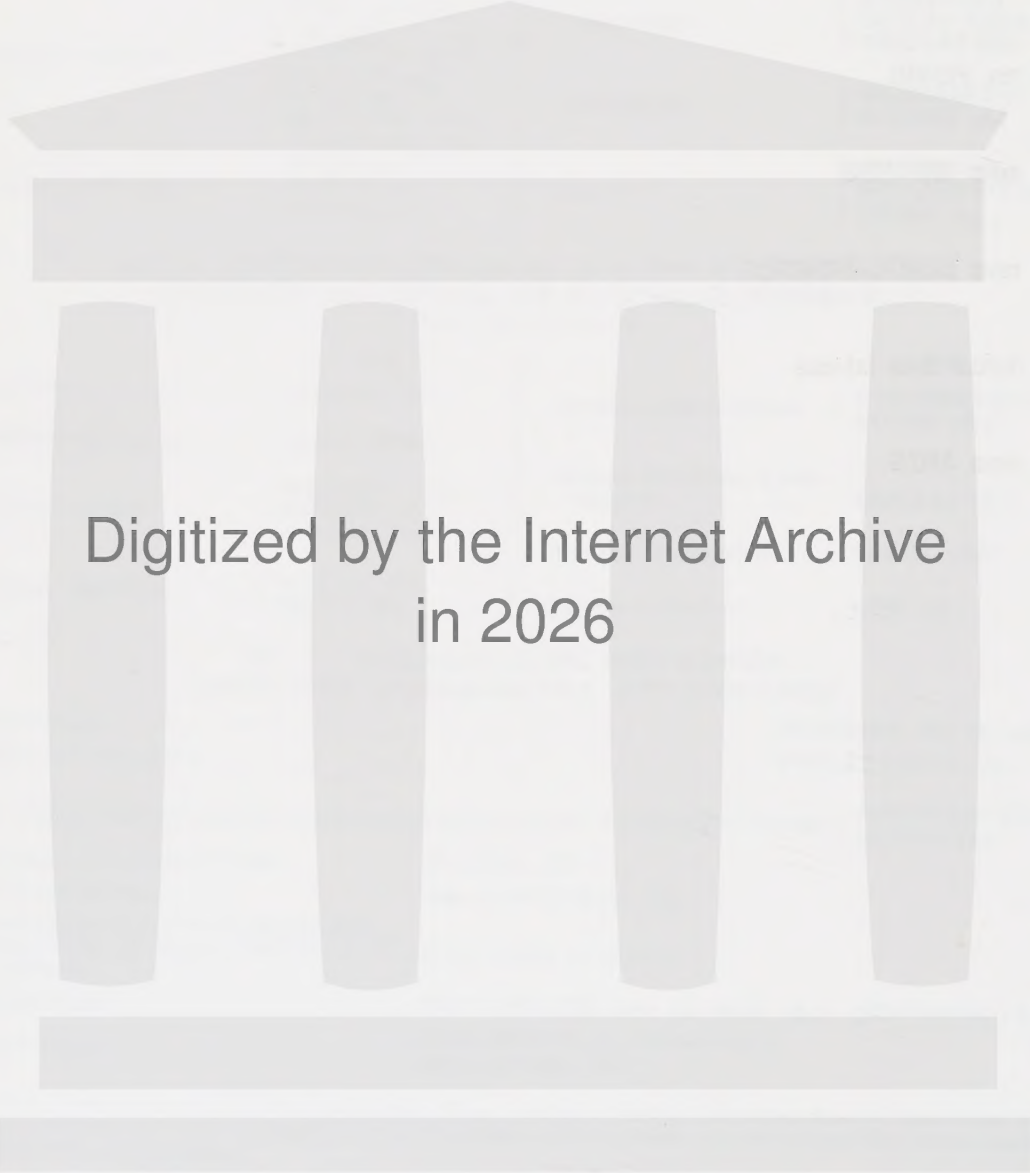
A ma FEMME

A mes ENFANTS

A mes BEAUX-PARENTS

A tous les miens

A mes AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152013_0004

A Monsieur Le Professeur LEPAGE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris
Chef de Service de Gynécologie-Obstétrique de
l'Hôpital SAINT-VINCENT-de-PAUL
Chevalier de la LEGION D'HONNEUR

qui nous a fait le grand honneur
de nous confier ce travail et d'accepter
la Présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre
profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur-Agrégé Claude SUREAU
Gynécologue-Accoucheur des Hôpitaux de Paris,

qui a bien voulu nous guider
tout au long de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de
notre reconnaissance.

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de GRENOBLE

A nos Maîtres de la Faculté de Médecine de PARIS

Avec notre respectueuse gratitude

A Messieurs les Membres

de notre Jury de Thèse

I N T R O D U C T I O N

Le diabète ayant une influence néfaste sur le foetus surtout vers la fin de la grossesse, un des rôles, et non le moindre, des centres de Consultation pré-natale, consiste à dépister précocement un trouble de la glyco-régulation, afin d'essayer de la corriger et éventuellement d'intervenir avant terme évitant ainsi aux enfants de souffrir de la maladie maternelle.

Le dépistage se poursuit encore efficacement dans les suites de couches immédiates..

Pour rechercher un trouble de la glyco-régulation, un test est capital, et relativement simple à pratiquer :

L'Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée.

Au cours des six dernières années , à la maternité Pinard dans le service du Professeur LEPAGE nous avons ainsi pratiqué 547 épreuves d'Hyperglycémie Provoquée chez 478 femmes en cours de gestation ou dans le post partum précoce.

C'est l'étude de ces 478 dossiers que nous allons entreprendre.

Après un bref rappel historique, une des cription du matériel d'étude et de la technique, une mise au point de la définition des termes, nous en arriverons aux résultats. Nous essaierons de les analyser en fonction des motifs qui ont amené à pratiquer cette épreuve, du mode de terminaison de la grossesse, et surtout de l'état de l'enfant qui est le problème majeur à ce moment infra-clinique de la maladie maternelle.

Nous étudierons ensuite les courbes dites " plates " le cas de dix femmes chez lesquelles ont été pratiquées plusieurs épreuves d'Hyperglycémie Provoquée au cours de deux gestations successives et enfin le cas de neuf femmes dont la gravité du trouble de la glyco-régulation nous a amenés à les traiter à l'Insuline.

Au terme de ce travail, nous tenterons de conclure.

H I S T O R I Q U E

Imaginée en 1908 par GILBERT et BAUDOUIN qui la dénommèrent "Epreuve de la glycémie alimentaire ou expérimentale" cette épreuve comportait à l'origine l'ingestion de 100 à 150 g. de glucose et le dosage de la glycémie à jeun puis toutes les heures pendant 4 à 5 heures.

Quelques années plus tard, JACOBSEN en Allemagne, administrait à ses patients 100g. de glucose per os, mais dosait la glycémie toutes les dix minutes. Il obtenait une courbe beaucoup plus détaillée et arrivait ainsi à surprendre en plein développement la phase ascendante de la glycémie au cours de la première heure. Ses expériences ont permis de constater que la plus forte élévation de la glycémie survenait vers la trentième minute après l'absorption du glucose..

Vers la même époque les auteurs Américains GRAHAM, HOPKINS, STROUSE et d'autres encore, obtenaient des résultats analogues tout en perfectionnant et vulgarisant la méthode.

Cette épreuve fut reprise et codifiée en France par Marcel LABBE et R. BOULIN il y a une quinzaine d'années . Elle constitue actuellement un examen physiologique extrêmement important, mais dont les rapports avec le système endocrinien sont encore mal définis malgré de nombreux travaux expérimentaux et cliniques consacrés à ce sujet.

M A T E R I E L d ' E T U D E

Nous avons rassemblé dans cette étude toutes les épreuves d'Hyperglycémie provoquée, pratiquées au cours de la gestation ou dans les suites de couches immédiates chez les femmes non diabétiques, ayant accouché dans le Service du Professeur LEPAGE entre le 1er Janvier 1957 et le 31 Décembre 1962.

Ceci élimine donc un certain nombre d'épreuves pratiquées chez des femmes qui ont accouché ailleurs, ou dont la grossesse s'est arrêtée avant le sixième mois.

Nous avons écarté certaines épreuves dont le résultat était entaché d'erreurs:

- Prélèvements totalement ou partiellement coagulés
- Absence de plusieurs prélèvements.
- Examens effectués dans un laboratoire extérieur au service et selon des méthodes différentes de celles pratiquées par notre laboratoire.

Nous avons en outre à regretter un très grand nombre de Refus de la part des femmes qui ne comprennent pas toujours l'intérêt de cet examen qui les oblige à être hospitalisées 24 heures, pour des raisons purement administratives, alors que l'épreuve, ne durant que trois heures, pourrait être; effectuée de façon ambulatoire en une matinée.

En suites de couches le problème est différent mais les refus aussi nombreux. Parfois, la femme a déjà " subi" de façon plus ou moins douloureuse cette épreuve en cours de grossesse et recule devant une nouvelle expérience. Parfois l'ayant refusé, ou le seul motif de l'examen étant un premier enfant de plus de 4.000 g. , elle ne voit pas la nécessité de cette investigation après une grossesse et accouchement souvent normaux.

Enfin il est incontestable que nous ne prenons pas toujours le temps d'insister auprès des réticentes en leur expliquant l'intérêt de l'épreuve.

Nous avons cependant réuni 478 dossiers de femmes chez lesquelles ont été pratiquées 547 épreuves d'Hyperglycémie Provoquée qui se répartissent

sont comme suit:

- 235 en cours de grossesse.
- 312 en suites de couches.

En outre/

- 415 femmes ont eu une seule Hyperglycémie Provoquée
- 60 femmes ont eu deux Hyperglycémie Provoquée
- 4 femmes ont eu trois Hyperglycémie Provoquée.

TECHNIQUE

A la Maternité PINARD, l'épreuve d'Hyperglycémie Provoquée se pratique ainsi:

- la femme est à jeun depuis la veille au soir
- On pratique une première glycémie par ponction veineuse de 2 à 3 Cm³ de sang au pli du coude, recueilli sur fluorure de potassium.
- On pratique une première glycosurie
- On fait ingérer en une fois 50 grammes de glucose pur anhydre dissous dans 200 Cm³ d'eau.
- Puis 1/2 H., 1 H., 1 H 1/2, 2 H; et 3 H.. après cette ingestion on redose la glycémie et la glycosurie.

TECHNIQUE de DOSAGE.

Les six glycémies sont dosées en même temps , et dès le sixième .
prélèvement effectué, par la méthode de FOLIN et WU . Le résultat est exprimé en Gramme p;1000.

Les résultats sont transcrits sur un graphique où la glycémie est portée en ordonnée, et le temps en abscisse . La même unité est employée pour une heure et pour un gramme pour mille de glycémie.

On obtient ainsi une courbe qui délimite , avec une parallèle avec l'axe des temps passant par le point de la glycémie à jeun, un triangle "Triangle d'Hyperglycémie Provoquée".

L'aire de ce triangle porte le nom "d'aire d'Hyperglycémie Provoquée" : elle est égale au demi produit de la dénivellation hyperglycémique exprimée en gramme, par la durée de l'hyperglycémie (retour au taux initial) exprimée en heure et fraction décimale de l'heure.

On recherche et on identifie la glycosurie vraie par le "Clinistix". Le résultat est exprimé , par approximation macroscopique, par des croix . Les cas douteux sont caractérisés par la méthode des Ozazones.

Chez les femmes ne présentant aucun antécédent obstétrical ou diabétique, de poids normal , et dont le seul symptôme est une glycosurie vraie découverte lors de l'examen pré-natal, on ne pratique pas l'épreuve d'hyper-

glycémie provoquée d'emblée , mais seulement si un repas d'épreuve se révèle perturbé.

- Ce dernier se pratique ainsi:

- La femme est à jeun

- On dose sa glycémie et sa Glycosurie

- On l'envoie prendre un petit déjeuner composé de café, lait, sucre, et deux croissants.

- Une heure après on dose de nouveau sa glycémie et sa glycosurie.

DEFINITION des TERMES

Parmi les diverses raisons qui ont conduit à pratiquer l'Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée, nous avons considéré comme antécédent de GROS ENFANT toute femme ayant déjà accouché d'au moins un enfant de 4.000 g ou plus. Il en est de même pour la qualification de PREMIER GROS ENFANT.

Nous n'avons bien entendu, retenu comme AVORTEMENTS que ceux qualifiés de spontanés par les femmes. Encore se cachent ils de nombreux avortements provoqués non avoués qui de ce fait viennent perturber de façon sensible les résultats afférents à ce chapitre.

Nous avons classé parmi les femmes OBESES toutes celles qui, en fin de grossesse, pèsent 20 Kilogrammes de plus que leur poids théorique (représenté par le chiffre de leur taille exprimé en centimètres moins 100) ainsi que toutes celles qui ont pris plus de 15 Kgs au cours de leur gestation.

Nous avons retenu comme antécédents DIABETIQUES les Parents, Grands-Parents, Frères et Soeurs de la gestante; Elle même dans de rares cas où elle avait présenté une perturbation de sa glycémie dans sa jeunesse ou lors d'une précédente grossesse, mais sans jamais avoir reçu d'Insuline.

Nous n'avons aucun cas de Procréateur Diabétique connu. Nous n'avons jamais tenu compte des quelques cas de Diabète dans l'ascendance du procréateur.

Nous exprimons la durée de la gestation en semaines, à compter du premier jour des dernières règles normales.

Nous considérons qu'un repas d'Epreuve est perturbé.

- si la glycémie à jeun est supérieure à 1,15 g. o/oo

- si la glycémie une heure après le repas est supérieure à 1,35 g

c/oo

- s'il existe entre ces deux glycémies un écart égal ou supérieur à 0,30 g.o/oo.

Dans l'une ou l'autre de ces éventualités nous pratiquons une Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée.

Dans la discussion des résultats des épreuves, nous n'avons pas tenu.

compte de la présence ou non de glycosurie; nous savons en effet que la gestation s'accompagne souvent d'un abaissement du seuil rénal du glucose.

La DATE de l'Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée de suites de couches se situe vers les 7^{ème} à 10^{ème} jours après l'accouchement. Avec GEMZELL (in Schwartz et Pivel) on peut admettre en effet qu'à cette date l'hypercorticisme gravidique, dont l'action sur le métabolisme glucidique au cours de la gestation ne peut être mis en doute, a pratiquement disparu. C'est d'ailleurs ce qu'ont montré ERYAN et BELLETTER en dosant les 17 hydroxycorticostéroïdes dans le post-partum immédiat.

Devant l'obligation de classer les résultats, il nous a fallu fixer des chiffres limites. Avec R. BOULTIN et JOSLIN nous avons admis comme:

NORMALES les épreuves dont:

- la flèche d'hyperglycémie est inférieure à 1,60 g/o
- l'aire d'Hyperglycémie est comprise entre 0,15 - 0,5.

PERTURBÉES les épreuves dont:

- la flèche d'hyperglycémie est égale ou supérieure à 1,60 g/o
- l'aire hyperglycémie est égale ou supérieure à 0,5
- ces deux conditions pouvant être isolées ou réunies.
- nous avons dû faire un chapitre à part pour d'assez nombreuses épreuves dont l'aire hyperglycémie est inférieure à 0,15. Nous les discuterons spécialement en les dénommant, avec G HENNY " Courbes Plates".
- enfin les épreuves dont la flèche d'hyperglycémie est égale ou supérieure à 2 g/o sont classées comme Diabétiques.

Nous en arrivons ainsi à définir une catégorie de femmes, qui au cours de la gestation ou dans les suites de couches immédiates, ont présenté une perturbation de leur métabolisme Hydro-carboné, objectivée par une épreuve d'Hyperglycémie provoquée perturbée selon les critères exposés plus haut.

Avec Marcel LABBE et plus près de nous W. JACKSON (in Diabète 1962 II N°4) nous parlerons prudemment de "PARA-DIABETE" et non de "PRE-DIABETE" terme qui préjuge trop de l'avenir de ces femmes. En effet, un régime bien conduit une restriction calorique évitant une prise de poids, excessive seront bien souvent suffisants pour tout faire rentrer dans l'ordre.

Mais il est évident , que les femmes ayant des antécédents obstétricaux et diabétiques chargés, et négligeant en outre les conseils diététiques, risquent de devenir réellement Pré-diabétiques et Diabétiques à brève échéance.

R E S U L T A T S

A -- RAISONS AYANT CONDUIT A PRATIQUER L'EPREUVE D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE .

Nous avons pu grouper nos 478 dossiers en cinq rubriques bien définies.

- 1 - Antécédents obstétricaux isolés.
- 2 - Antécédents obstétricaux associés à une obésité ou un diabète
- 3 - Antécédents d'obésité.
- 4 - Antécédents de Diabète.
- 5 - Glycosurie seule.

Le tableau ci-dessous donne un aperçu global qui nous semble assez éloquent.

En effet:

- Les antécédents obstétricaux isolés représentent 40,8%.

Parmi ceux-ci les Premiers Gros Enfants représentent 44,6% soit encore 18,2% du total.

- Les antécédents obstétricaux associés à une obésité personnelle ou à un diabète familial représentent 28,45%

- L'obésité seule représente 5,5%

- Les antécédents diabétiques isolés, seulement 3%

- Enfin 78 fois une glycosurie, seule anomalie de la gestation, mais accompagnée de repas d'épreuve perturbés ou douteux, nous a amenés à pratiquer une épreuve d'Hyperglycémie Provoquée, soit 16,3%, ce qui est relativement important.

I - Antécédents obstétricaux isolés.

195 cas soit 40,8%

- Gros enfants	49
- Gros enfants et avortements.....	26
- Gros enfants et Mort-nés.....	14
- Premier gros enfant.....	87
- Mort-nés	8
- Hydramnios.....	6
- Gros enfants + Avortements + Mort-nés.....	5

II - Antécédents obstétricaux associés.

136 cas soit 28,45%

- A une obésité 78
- A un diabète familial..... 25
- A une obésité et un diabète familial..... 10
- A une glycosurie..... 23

III - Obésité personnelle.

27 cas soit 5,5%

- Associée à un Diabète familial..... 7
- Associé à une glycosurie..... 6

ce qui donne 40 cas d'obésité, représentant 8,35%.

IV - Antécédents de diabète familial.

16 cas

- Associés à une glycosurie.....13

soit 29 cas = 6,1%

V - Glycosurie isolée.

78 cas soit 16,3%

B -- RÉSULTATS D'ENSEMBLE DES 547 ÉPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUÉE .

235 furent pratiquées en cours de grossesse.

312 furent pratiquées en suites de couches.

- I - En cours de gestation les résultats furent les suivants.

- courbes plates.....31=13,2%

- courbes normales.....76=32,3%

courbes perturbées.

- aire seule.....59=25,1%

- flèche seule..... 7= 3 %

-aire et flèche..... $\frac{62=26,4\%}{128 \quad 54,5\%}$

-2 - Dans le post-partum les résultats donnèrent:

- courbes plates.....65=20,8%

- courbes normales.....153=49,6%

- courbes perturbées

-aire seule..... 42=13,5%

- flèche seule..... 8= 2,5%

- aire et flèche..... $\frac{44=13,5\%}{94 \quad 29,5\%}$

La moyenne générale de courbes perturbées est de 40,5%

C -- RÉSULTATS EN FONCTION DES MOTIFS.

Le pourcentage général de courbes perturbées étant de 40,5%, quand nous faisons les pourcentages partiels afférents à chaque catégorie de femmes, les chiffres obtenus oscillent autour de ce résultat, les extrêmes étant:

- Premier gros enfant..... 20,5%

- Glycosurie isolée.....59 %

Ces deux résultats, pour surprenants qu'ils paraissent à première vue, s'expliquent assez aisément.

Pour un premier enfant de plus de 4.000 g, il s'agit dans cette rubrique de femmes n'ayant aucun autre antécédent, et pour la plupart de jeunes primipares en excellente santé.

Pour les Glycosuries isolées, rappelons que ces femmes ont subi avant l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, un repas d'épreuve que nous avions jugé perturbé ou douteux: cette rubrique comporte donc une pré-sélection.

Un autre groupe à fort pourcentage de courbes perturbées est celui des femmes ayant des antécédents de gros enfants associés à des avortements et des mort-nés. Chez cinq femmes ,on a pratiqué 12 épreuves dont 7 se sont révélées être perturbées, soit 58,3%

- Puis vient le groupe des femmes ayant des antécédents obstétricaux associés à une obésité personnelle et un diabète familial. Nous obtenons ici 50% de courbes anormales.

- La moyenne des antécédents obstétricaux isolés, si nous en excluons les premiers gros enfants est de 37,6%.

- Si nous incluons les premiers gros enfants, cette moyenne est de 31%.

- Pour des antécédents d'obésité isolée, nous obtenons 36% de courbes perturbées.

D -- LES COURBES PERTURBÉES REFAITES EN SUITES DE COUCHES.

Sur 128 courbes perturbées en cours de gestation, 47 ont été refaites.

- 14 avaient l'aire supérieure à 0,5

- 2 sont devenues plates
- 6 sont devenues normales
- 6 ont conservé une aire supérieure à 0,5.

- 5 avaient la flèche supérieure à 1,60°/°°

- 1 est devenue plate
- 3 ont vu leur flèche baisser mais leur aire rester supérieure à 0,5
- 1 enfin s'est aggravée.

Cette femme avait eu un gros enfant et un mort-né et venait d'accoucher normalement d'un enfant de moins de 4.000 g.

- 28 étaient perturbées selon le double critère de la flèche et de l'aire.

- 6 sont devenues plates..... 21%
- 10 sont devenues normales..... 37,7%
- 3 ont gardé l'aire seule supérieure à 0,5. 10,5%
- 9 sont restées très perturbées..... 32 %

Que conclure de ces résultats? le petit nombre de cas ne nous permet pas de généraliser. Nous constatons seulement que 56,7% des courbes très pathologiques redeviennent normales ou plates.

A quels groupes de femmes appartiennent-elles ? aucune réponse précise ne peut s'en dégager, pas plus que des 9 cas restés très pathologiques.

Nous ne pouvons pas non plus tirer de conclusions sur le plan fœtal.

E -- LES ACCOUCHEMENTS.

- Les 478 femmes ont accouché de la façon suivante :

- spontanément..... 402 = 84%
- déclenchements..... 14 = 3%
- césariennes..... 62 = 13%

I° Les accouchements spontanés.

- à terme..... 377
- à 36 - 38 semaines..... 17
- avant la 36^{ème} semaine..... 8

Tous ces accouchements se sont déroulés normalement, sans incident notable.

2°° Les déclenchements.

- Deux furent déclenchés pour incompatibilité Sanguine foeto-maternelle de type Rhébus, les deux enfants ayant d'ailleurs été exsanguino-transfusés à la naissance.

- Douze accouchements furent déclenchés devant les courbes d'hyperglycémie provoquée franchement perturbées et compte-tenu des antécédents suivants:

- 3 fois pour glycosurie seule.
- 4 fois pour antécédents obstétricaux isolés.
- 3 fois pour antécédents obstétricaux associés à une obésité.
- 1 fois pour une obésité isolée.
- 1 fois pour des antécédents obstétricaux associés à un diabète.

Les aires et les flèches étaient très au-dessus de la limite supérieure de la normale.

- Les flèches étaient comprises:

entre 1,65 et 2,26 g. c/00

- Les aires étaient comprises:

entre 0,54 et 2,45

Ces douze cas représentent donc 19,3% des femmes dont l'épreuve d'hyperglycémie provoquée de gestation était perturbée selon le double critère de la flèche et de l'aire.

Mode de déclenchement.

- Ballon de Boissard seul..... 2 fois
- Ballon de Boissard et Ocytociques.... 4 fois
- Ocytociques seuls..... 6 fois

A noter

- 2 échecs de déclenchement, les femmes ayant accouché spontanément dans les 48 heures suivantes.

- Un déclenchement au Ballon et ocytocique n'ayant pas amené l'engagement de la présentation, nous fûmes amenés à césariser.

- Date de déclenchement.

- 4 cas à 39 semaines
- 1 cas à 38 semaines
- 4 cas à 37 semaines
- 2 cas à 36 semaines
- 1 cas à 34 semaines

ce qui donne une date moyenne de 37 semaines et demie.

Poids moyen

Il est de 3.365 g. ce qui est, pour cette date moyenne de 37 semaines et demie, un poids déjà légèrement supérieur à celui des enfants normaux nés à terme.

3) Les Césariennes .

Nous avons eu 62 cas soit 13% du total des accouchements, dont 24 fois pour une raison indépendante du trouble éventuel de la glyco-régulation maternelle. Ces 24 cas représentent 5% du total des accouchements et se répartissent comme suit:

- Bassin..... 6
- Enfant précieux..... 2
- Itératives..... 2
- Dystocie dynamique..... 6
- Procidence..... 3
- Myomectomie..... 2
- Rhésus..... 2
- Tuberculose..... 1

Dans 27 autres cas nous avons pratiqué une césarienne pour un para-diabète associé à:

- une césarienne antérieure.....	10
- un enfant précieux.....	7
- un bassin limite.....	7
- une présentation oblique.....	1
- une hystéropexie.....	1
- une périnéorrhaphie.....	1

soit une proportion de 5,6% du total des accouchements..

Chez onze autres femmes nous avons pris la décision de césariser pour un para-diabète maternel, c'est à dire dans 2,3% du total des accouchements ou encore 18% du nombre des césariennes.

Les épreuves d'hyperglycémie provoquée de ces femmes avaient leurs flèches comprises entre 1,65 et 3g.o/oo et leurs aires comprises entre 0,53 et 2,18, c'est à dire dans la zone la plus pathologique.

Ces 11 cas représentent donc 18% des femmes dont l'épreuve d'Hyperglycémie provoquée de gestation était perturbée selon le double critère de la flèche et de l'aire.

Nous avons ainsi 38 césariennes où le para-diabète faisait partie de l'indication, c'est à dire 8% du total des accouchements et 61% des indications de césariennes.

Si nous ajoutons ces cas de césariennes pour para-diabète à ceux de déclenchements pour la même cause, cas qui se situent tous dans la même zone de résultats d'hyperglycémie provoquée, nous constatons que 37,3% des femmes dont la flèche et l'aire d'hyperglycémie provoquée de gestation sont supérieures à la normale, voient leur accouchement provoqué avant terme.

Date de la césarienne.

La date moyenne de l'opération se situe à 36 semaines et demie.

Poids moyen.

Il est de 3.295 g. soit le poids moyen des enfants nés à terme de mères saines.

Remarquons enfin que 7 sur les 9 femmes ayant été justiciable d'un

traitement insuliné, se retrouvent parmi les femmes césarisées pour para-diabète isolé. Les deux autres ont été césarisées, pour para-diabète associé, l'une à un bassin rétréci, l'autre à une procidence.

F -- LES ENFANTS.

Nos 478 femmes ont mis au monde 482 enfants.

Il y a eu 4 gémellaires soit 0,84% du total des accouchements ce qui correspond à la moyenne générale normale.

Poids des enfants.

- 254 pesaient moins de 4.000 g
- 180 pesaient entre 4.000 g. et 4.495 g.
- 42 pesaient entre 4.500 g. et 4.995 g.
- 6 pesaient plus de 5.000 g.

Les enfants de plus de 5.000 g.

5.000 g : Primipare de 21 ans I M 6I, 84 Kg 500

Accouchement à 42 semaines

Aucun signe de post-maturité

Courbe normale en suites de couches.

5.020 g : Primipare de 30 ans . Glycosurie à 5 et 7 mois.

Repas d'épreuve très perturbé.

Glycémie à jeun : 1,25 - 1,33 - 1,71

Hyperglycémie provoquée : flèche à 3g
aire à 3,14

Entre en travail avec une forte glycosurie-

Perfusion d'insuline - enfant mort-né macéré.

Restera à l'insuline un mois

Devenue diabétique définitivement.

5.200 g : VII° geste - VI°°pare de 30 ans I,m56 - 100 kgs

2 gros enfants - un avortement

Accouchement à 41 semaines

Courbe normale en suites de couches.

5.230 g. V° geste - IV° pare de 35 ans - Im65 - 130 Kgs.

I gros enfant - un avortement

Accouchement à 40 semaines

Courbe normale en suites de couches.

5.470g. III° pare à 29 ans.

2 hydramnios avec accouchement à 7 mois et 6 mois 1/2

Les enfants n'ont pas vécu, l'un d'eux avait une astrésie de l'œsophage.

Courbe normale en cours de grossesse

Accouchement normal à 39 semaines

Courbe plate en suites de couches.

5.850 g : VI° pare de 39 ans - Im 73 - III Kgs

2 gros enfants de 4 et 6 Kgs

Toxémie gravidique - accouchement à 38 semaines

Mort-né macéré - choc hémorragique - Fibrinolyse aigüe
collapsus.

2 semaines après : courbe avec aire perturbée

6 semaines après : courbe normale

Le poids moyen global se révèle très supérieur à la normale:

- à 36 semaines le poids moyen est de 3.100 g

- à 37 semaines le poids moyen est de 3.450 g

- à 38 semaines le poids moyen est de 3.500 g

- à 39 semaines le poids moyen est de 3.700 g

- à 40 semaines le poids moyen est de 4.000 g

- à 41 semaines le poids moyen est de 4.200 g

Quand nous comparons , à terme égal, le poids des enfants
selon les antécédents de la mère nous constatons que:

- Pour une glycosurie isolée les enfants sont de poids
normal.

- Pour une obésité isolée , les enfants sont à peine supérieurs au poids normal.

- Pour les antécédents obstétricaux isolés ou associés
entr'eux ou à une obésité ou un diabète, les enfants ont un poids moyen
nettement supérieur à la normale.

TERME	Poids moyen des 482 ENFANTS	Antécédents de Glycosur isolée	Antécédents d'Obésité isolée	Antécédents Obst. isolés ou associés à Obésité ou Diabète
36 sem	3.100 g.		3.300 g.	
37 sem	3.450 g.	3.100 g	3.100 g.	3.650 g à 3.950 g
38 sem	3.500 g.	3.200 g	3.350 g.	3.500 g à 4.150 g
39 sem	3.700 g	3.100 g	3.200 g	3.900 g à 4.100 g
40 sem	4.000 g	3.300 g	3.800 g	3.950 g à 4.200 g
41 sem	4.200 g	3.500 g		4.050 g à 4.350 g

Aucune conclusion valable n'a pu être retirée de la comparaison du poids des enfants, à terme égal, selon le résultat des épreuves d'Hyperglycémie provoquée, pratiquée avant l'accouchement. La même tentative faite avec les courbes perturbées en suites de couches n'a pas été plus concluante.

Etat des enfants.

- 425 étaient absolument normaux..... 88,9%
- 12 étaient porteurs de petites malforma- 2,5%
 - 2 pieds-bots
 - 3 malpositions d'orteils
 - 3 excroissances cutanées
 - 2 becs de lièvre
 - 1 angiome
 - 1 hypospadias
- 14 étaient oedématisés
- 3 durent être décomprimés (10 à 30 cm³)
- 1 avait une grosse malformation (bec de lièvre bilaté-
ral et division palatine - communication nasale et pieds-bots).
- 3 étaient morts-nés
- 8 étaient morts-nés macérés, dont un anencéphale, spina
bifida, méningocèle

- 3 Rhésus
- 3 post-matures
- 10 enfants sont décédés dans les jours qui suivirent

leur naissance..

- 3 d'hémorragie méningée.
- 2 à la 24ème et 50ème heure. Ils étaient très oedématisés.
- 1 à la 7ème heure d'oedème cérébral.
- 1 à la 8ème heure) sans cause retrouvée.
- 1 à la 31ème heure)
- 1 au 5ème jour, très prématuré avec une malformation palatine.
- 1 au 6ème jour de malformation cardiaque.

Répartition des enfants pathologiques.

I) Selon les antécédents maternels

Un groupe réunit un très fort pourcentage de ces enfants: c'est celui où la mère présente des antécédents obstétricaux associés à une obésité. Ce groupe comprend 78 cas

Sur 17 enfants oedématisés-décomprimés nous en trouvons :

8 soit 47%

Sur 8 morts-nés macérés nous en trouvons:

3 soit..... 37,5%

Sur 10 décédés nous en trouvons 6 soit..... 60 %

Les autres enfants pathologiques se rencontrent disséminés parmi les autres groupes maternels, sans aucune prédominance, et leur très petit nombre ne nous permet pas d'exprimer leur fréquence en pourcentage.

2°) Selon les résultats des épreuves d'hyperglycémie provoquée.

- enfants normaux/

- courbes plates..... 23%

- courbes normales.....43%

- aire ou flèche perturbée.....13%)

- aire et flèche perturbée.....21%) 34%

- enfants de plus de 4.500 g.
- courbes plates.....10%
- courbes normales.....40%
- aires et flèches perturbées.....50%
- enfants pathologiques
- courbes plates.....22%
- courbes normales.....20%
- aire ou flèche : perturbées.....20% } 58%
- aire et flèche perturbées.....38%)

Ces chiffres sont assez éloquents pour nous permettre de conclure que les troubles de la glyco-régulation vont de pair avec un pronostic foetal défavorable.

Si l'on compare maintenant les résultats foetaux dans chaque catégorie d'épreuves d'hyperglycémie provoquée on voit que:

- les courbes normales donnent:
- enfants normaux..... 76%
- enfants de plus de 4.500 g..... 16%
- enfants pathologiques..... 8%
- Les courbes perturbées donnent:
- enfants normaux.....69%
- enfants de plus de 4.500 g.....16%
- enfants pathologiques.....15%

Ces chiffres sont également assez éloquents et confirment notre inquiétude devant une épreuve d'Hyperglycémie provoquée perturbée.

Mais nous avons vainement recherché si, dans chaque groupe d'antécédents maternels, le fait d'avoir une perturbation de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée aggravait le pronostic foetal.

En effet ,même dans le groupe de femmes ayant des antécédents obstétricaux associés à une obésité, qui réunit:

- 47% des oedematisés
- 37,5 % des morts-nés macérés
- 60% des décédés

Ceux-ci se répartissent sans aucune prédominance dans les trois classes de courbes: plates
normales
perturbées;

et leur nombre heureusement restreint, ne nous permet pas de généraliser.

Nous ne pouvons ainsi en tirer aucune conclusion, en vue du dépistage et de l'évaluation de la gravité du pronostic foetal.

G - - ESSAI D'INTERPRETATION DES COURBES PLATES.

Il arrive que, malgré l'ingestion de 50g. de glucose, la glycémie ne s'élève que très peu, ou même dans des cas exceptionnels, pas du tout; la courbe est alors extrêmement basse, plate, la flèche peu importante et malgré un retour tardif au taux initial de glycémie, l'aire de ce triangle oscille entre 0,01 et 0,15.

Nous avons obtenu des courbes de ce type:

- 31 fois sur 235 en cours de grossesse..... 13,2%
- 65 fois sur 312 en suites de couches.....20,8%
- 96 fois sur 547 courbes au total.....17,7%

Cette proportion n'est pas négligeable . Comment l'interpréter?

Nous n'avons pu mettre en évidence aucun rapport avec les antécédents maternels, non plus qu'avec le poids des enfants ou la pathologie néo-natale.

G.HENNY, E.MARTIN, F.SCICLOUNOFF vers 1940 à Genève, se sont penchés sur ce problème en dehors de la gestation et ont classé les courbes plates en 3 groupes:

1°) - Malades atteints de sprue non tropicale, de maladie de GEE, de maladie coeliaque.

La perturbation de la courbe serait due à des troubles de la résorption intestinale.

2° - Troubles endocriniens graves.

- Cachexie hypophysaires - troubles ovariens.
- certaines obésités.
- Syndrome adiposo-génital.

3°) - Certaines diarrhées , entéro-colites, fermentations

- Certaines hypo-vitaminoses du groupe B

- Certaines affections du duodénum.

Expérimentalement , ces auteurs obtinrent des courbes plates en donnant à leurs patients un régime riche en graisses ou encore riche en Hydrates de carbone mais pauvre en graisses , ceci au moins une semaine avant l'épreuve d'Hyperglycémie provoquée.

Ils obtinrent les mêmes résultats après un jeûne prolongé, ou enfin en faisant ingérer d'assez fortes doses d'acide phosphorique (jusqu' à obtenir une acidification franche des urines du sujet).

Que conclure de tout ceci ? Peut-être que certaines femmes dont la courbe d'Hyperglycémie provoquée est plate auraient pu être classées dans l'un ou l'autre de ces groupes si nous avions poussé les investigations suffisamment loin?

Hoet et ses collaborateurs ont considéré que les courbes plates avaient une signification diabétique, car ils avaient obtenu 46% de courbes plates dans les gestations avec enfant mort ou malformé. Dans notre statistique nous avons le même pourcentage (22% - 23%) de courbes plates dans les grossesses avec enfants normaux ou avec enfants pathologiques.

Nous pencherions plutôt avec JOHNSON et BOSNES vers une origine intestinale: modification de l'absorption des glucides au niveau de la paroi intestinale. Ces auteurs pratiquèrent une série comparative d'Hyper - glycémie provoquée par voie intra-veineuse et obtinrent beaucoup moins de courbes plates.

Enfin on peut se demander avec F.LEPAGE et ses collaborateurs si l'épreuve d'hyperglycémie provoquée classique, telle qu'elle est pratiquée surtout en fin de grossesse, est bien adaptée à l'augmentation de la masse sanguine de la femme enceinte au voisinage du terme. Peut-être y aurait-il lieu pour la rendre plus sensible , d'augmenter les doses de glucose ingéré et ce , en fonction du poids des patientes.

H -- FEMMES AYANT EU DES EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE AU COURS DE DEUX GROSSESSES SUCCESSIVES.

Nous avons été amenés à pratiquer des épreuves d'Hyperglycémie provoquée au cours de deux grossesses successives chez dix femmes ayant accouché dans le service.

Malheureusement ce petit nombre de cas ne nous permet ni de généraliser ni de conclure.

Nous pouvons seulement constater que:

- dans 4 cas 2 ayant eu de gros enfants

I gros enfant et un mort-né

I gros enfant et un père diabétique.

Les épreuves furent normales en suites de couches de la première grossesse et au cours de la gestation suivante.

- une obèse avait eu une hyperglycémie provoquée normale en suites de couches de la première grossesse où elle eut à terme un enfant de 3.400 g et une courbe très perturbée dans les suites de couches de la gestation suivante, où elle eut à terme un enfant normal de 3.830 g.

- Trois femmes ont eu des courbes de type para-diabétique aux deux grossesses successives. Leurs antécédents étaient:

- glycosurie seule : enfants de 2.700 g et 3.100 g.

- antécédents obstétricaux associés à une obésité et un diabète familial : enfants de 4.600 et 2.700 g

- Antécédents obstétricaux et diabète familial:

- enfants de 4.190 g et 3.330 g.

- une femme ayant des antécédents obstétricaux associés à une obésité a vu ses épreuves d'hyperglycémie provoquée passer de plate lors de la première grossesse, à la normale puis très perturbée lors de la gestation suivante. Ses 2 enfants pesaient respectivement 4.450 g et 3.200 g. (césarienne à 36 semaines).

- enfin une femme, avec des antécédents de diabète familial et de glycosurie, a vu ses épreuves s'améliorer. Très perturbées lors de la première grossesse, son accouchement avait été déclenché. L'accouchement suivant fut également déclenché. Dans le post-partum, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée se révéla normale. Son premier enfant pesait 3.530 g

et son deuxième enfant 3.580g.

Ces faits doivent donc nous inciter à faire pratiquer de nouvelles épreuves d'Hyperglycémie provoquée aux femmes qui en ont eu lors de grossesses précédentes.

I - - LES FEMMES TRAITEES A L'INSULINE.

Sur 478 femmes non diabétiques ayant leur grossesse nous avons été amenés à instituer un traitement insulinique pour 9 d'entre elles

L'épreuve d'Hyperglycémie provoquée avait été pratiquée devant:

- une glycosurie isolée..... 3 fois
- une obésité isolée..... 2 fois
- des antécédents obstétricaux associés à
 - une obésité 1 fois
 - un diabète familial 1 fois
 - une glycosurie 1 fois
 - une obésité et un diabète familial ... 1 fois.

Pour 8 d'entre elles les flèches d'hyperglycémie provoquée étaient comprises entre 1,72 et 3 g o/oo et les aires entre 0,95 et 3,14. Ces cas représentent 13% des 62 femmes dont l'épreuve d'Hyperglycémie provoquée de gestation était perturbée selon les deux critères de la flèche et de l'aire.

Il est à noter que la femme dont la courbe d'Hyperglycémie provoquée était la plus perturbée (flèche à 3g .o/oo et aire égale à 3,14) n'avait comme antécédent qu'une glycosurie et un repas d'épreuve perturbé. Elle a mis au monde un enfant mort-né macéré de 5.020 g. Elle a reçu l'Insuline depuis le début de son travail et durant un mois après l'accouchement. Cette femme est d'ailleurs devenue définitivement diabétique.

La neuvième femme , une grande multipare obèse, ayant eu un gros enfant et deux avortements spontanés, avait été glycosurique aux 5^{ème}, 6^{ème} et 7^{ème} mois et avait eu un repas d'épreuve perturbé. Mais devant son refus nous n'avons pu pratiquer d'épreuve d'Hyperglycémie provoquée en cours de gestation.

Elle fut césarisée à 37 semaines pour présentation oblique et pro-
cidence d'un membre et du cordon. Nous avons extrait un enfant normal de 4.050 g . La malade ayant présenté une glycosurie , fut mise à l'insuline les 3 jours qui suivirent son opération. Neuf jours après sa césarienne,

une hyperglycémie provoquée montra une flèche à 1,258% et une aire égale à 0,463 avec glycosurie.

Moment et durée de l'Insulino-thérapie

- Quatre femmes ont eu 3 jours d'insuline en perfusion dans les suites immédiates de leur opération à raison de 4 flacons de 500 cm³ de sérum glucosé isotonique additionné de 5 unités d'Insuline ordinaire.

- Deux femmes ont eu 10 et 11 jours d'insuline après leur opération 3 jours en perfusion puis de l'insuline ordinaire par voie intra-musculaire à dose dégressive. L'une de ces femmes en avait déjà eu 4 fois 3 unités à la suite d'un malaise consécutif à son épreuve d'hyperglycémie provoquée en cours de gestation. L'autre en avait eu 12 unités pendant 5 jours, à la suite d'un épisode hyperglycémique vers la 30^{ème} semaine de sa gestation.

- une femme a eu après son opération:

pendant 4 jours 3x6 Unités d'insuline ordinaire

pendant 11 jours 10 Unités d'I.P.Z.

jusqu'à disparition définitive de sa glycosurie.

- Une VIII[°] geste, ayant eu 7 enfants mort-nés, est hospitalisée à 31 semaines de gestation pour contractions utérines. Parmi les investigations une hyperglycémie provoquée se montre très perturbée avec une flèche à 2,5 g o/oo et une aire égale à 1,84.

Cette femme est mise à l'insuline 12 Jours avant sa césarienne et pendant les 12 premiers jours de suites opératoires.

Son traitement se décompose comme suit:

12 jours avec 3 x 6 U. d'insuline ordinaire avant césarienne.

3 jours avec 18 U. d'insuline ordinaire en perfusion.

9 jours avec 8.U d'I.P.Z.

jusqu'à disparition définitive de sa glycosurie.

Etat des enfants:

Ce bilan est extrêmement sombre:

- 3 enfants seulement étaient normaux et pesaient

2.710 g à 36 semaines

2.740 g à 38 semaines

4.050 g à 37 semaines

- Les 6 autres étaient pathologiques:

- 2.250 g. à 34 semaines - oedematié - hypospadias.
- 2.670 g. à 36 semaines - infiltré.
- 4.140 g. à 36 semaines - oedematié - décomprimé 30cm³
- 5.020 g. à 40 semaines - mort-né macéré.
- 2.600 g. à 37 semaines - décomprimé 20 cm³ - décédé à 31 H
- 2.560,g. à 33 semaines - césarienne pour hydramnios aigu et un
seul enfant vivant pour X grossesses - oedematié - décédé à la 50 éme heure.

CONCLUSIONS

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée a été pratiquée 547 fois pendant ces 6 dernières années chez 478 femmes gestantes ou récemment accouchées, et présentant des antécédents familiaux de diabète, personnels obstétricaux, une obésité ou une glycosurie.

1°) Cette épreuve s'est révélée perturbée:

- dans 54,5% des cas en cours de grossesse
- dans 29,5% des cas en suites de couches

2°) La confrontation des résultats de cette épreuve et des raisons pour lesquelles elle a été pratiquée montre que

- Les résultats les plus pathologiques ont été observés dans les cas:

- d'antécédents de gros enfants associés à des avortements et des

morts-nés..... 50%

- d'antécédents obstétricaux associés à un diabète

familial et une obésité 50%

de
courbes

nous trouvons dans les cas:

- d'antécédents obstétricaux isolés..... 37,5%

- d'obésité isolée..... 36%

- d'antécédents diabétiques isolés..... 35%

perturbées

A noter que dans le cas de premier gros enfant, on obtient 20,5% de courbes perturbées, ce qui est relativement important et d'un pronostic fâcheux puisqu'il s'agit le plus souvent de jeunes primipares sans aucun antécédent.

Le seul pourcentage plus élevé, 59%, pour les antécédents de glycosurie isolée, correspond en fait à une pré-sélection, les femmes de ce groupe ayant été sélectionnées par une perturbation de la réponse au repas d'épreuve.

3°) Nous avons interrompu la grossesse avant terme

- en déclenchant l'accouchement 14 fois :3%
- en pratiquant une opération césarienne. 62 fois.. 13%
- dans 11 cas pour para-diabète maternel..... 2,3%
- dans 27 cas ,une autre cause y était associée..... 5,6%
- dans 24 cas ,le motif était obstétrical pur..... 5%

4°) Nous avons été amenés à traiter à l'Insuline 9 femmes parmi celles dont l'épreuve d'Hyperglycémie provoquée était la plus perturbée. Huit de ces neuf femmes se retrouvent parmi les 11 césarisées uniquement à cause de leur para-diabète , et l'insulinothérapie ne fut instituée que provisoirement dans les suites opératoires.

Les résultats foetaux furent mauvais: 3 enfants normaux, 3 oedématisés vivants, 1 mort-né macéré et 2 décédés (à 31 et 50 heures.)

5°) Le poids de l'enfant n'a aucune relation avec le résultat de l'épreuve . Par contre les enfants nés de mère uniquement obèse ou uniquement glycosurique sont sensiblement de poids normal, alors que ceux nés de mère ayant des antécédents obstétricaux associés à une obésité ou à un diabète familial pèsent 600 g à 900 g. de plus à terme égal.

6°) La confrontation globale de cette épreuve avec les résultats foetaux montre qu'il existe une corrélation nette entre la gravité de l'atteinte foetale et l'intensité de la perturbation biologique..

Par contre dans chaque catégorie clinique nous n'avons pas pu mettre en évidence de relation entre le pronostic foetal et la perturbation de l'épreuve..

Si bien que nous sommes amenés à nous demander si la corrélation globale entre pronostic foetal et la perturbation biologique n'est pas simplement la conséquence de la corrélation entre la perturbation biologique et l'importance des phénomènes cliniques maternels.

Ce fait nous paraît avoir une conséquence pratique importante: pour nous l'Epreuve d'Hyperglycémie Provoquée est assez souvent en harmonie avec l'état clinique maternel, elle apporte une précision supplémentaire pour l'évaluation de cet état mais elle ne peut constituer à elle seule un argument décisif quant aux indications thérapeutiques .

Celles-ci doivent être essentiellement fondées sur la sévérité des antécédents maternels, en particulier des antécédents obstétricaux, associés à une obésité et à un diabète familial.

Vu, le Président de Thèse

Professeur LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté

Professeur L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- BOULIN R. Précis de Pathologie médicale T.6
- BRYANS F.E. et BELITHER A. 17 hydroxycorticoids levels in pregnancy Amer. J. Obst. Gyn. 82 (N°1) July 1961 p.52-55.
- COIFFARD P. Les épreuves d'hyperglycémie au cours de la grossesse et du post-partum immédiat - Thèse Paris 1962 N°163.
- DEUIL. Dépistage du diabète futur à l'occasion de la grossesse. Concours médical 2 Nov. 1955 N°48 4.445- 4.446.
- HENNY G. De l'hyperglycémie provoquée - Les "courbes basses et plates" et leurs causes . Thèse Genève 1942 N°12.
- HELBERT. GESTIN N. Etude du pronostic foetal à l'occasion d'une étude statistique et critique de 95 cas de grossesses chez les femmes diabétiques et para-diabétiques. Thèse Paris 1963.
- HGET J.P. Le pré-diabète cù la grossesse . La mortalité pré-natale et les malformations congénitales. Marseille Médical 1958 N° 7 595- 607
- JACKSON W. That expression " Pré-diabètes" Diabètes 1962 II N°4 p.334.
- JOULIN. Traitement du diabète sucré. Léa et Fébiger Edit. Philadelphie 1960.
- LEPAGE F. LEMERRE L. PIERART A. CHIBON M..C . Etude du diabète et du pré-diabète au cours de la puerpéralité - Gynécologie Obstétrique 1958 T.57. N°1 p.19-40
- MAYER M. DUCAS P. REY F. Les anomalies de l'équilibre glucidique provoquées par la grossesse (diabète exclu) Gyn. Obst. T.62 N° I p.69.99.
- PIGEAUD H. et MATHIAS F. Etude de la courbe d'hyperglycémie provoquée chez les mères de gros enfants . Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. nov. Déc. 1960 N°5 602.
- RATHERY M. Les épreuves d'hyperglycémie provoquée. Rev. Praticien, II Mai 1955 N°14 1463 - 1464.
- SCWARTZ J. et PIVEL E. Les hormones cortico-surrénaliennes au cours de la grossesse. Rapport de la 3ème réunion des Endocrinologistes de langue Française . Bruxelles 1955 p.32-46 .
- STORA C. et CASSAGNOU M. Intérêt de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée en gynécologie . Gynéco. Obst. 1958 N°3 289-295.

VIGNES P.H. Dépistage du diabète et du pré-diabète en pratique obstétricale

Vie Med.Mars 1962 N°3 431-436.

WELSH.G.W. Etude des anomalies du métabolisme du glucose pendant la grossesse.

Diabètes nov.déc. 1960 N°6 466-469.

TABLE DE MATIERES

	PAGES
I - INTRODUCTION	1
II - HISTORIQUE	2
III - MATERIEL D'ETUDE	3
IV - TECHNIQUE	5
V - DEFINITION DES TERMES	7
VI - RESULTATS	10

	PAGES
A-) Raisons de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée	10
B-) Résultats d'ensemble	12
C-) Résultats en fonction des motifs	12
D-) Les courbes perturbées en cours de grossesse refaites en suites de couches	14
E-) Les accouchements	15
F-) Les enfants	18
G-) Les courbes plates	23
H-) Les grossesses successives	25
I-) Les traitements à l'Insuline	26

VII - CONCLUSIONS	29
VIII - BIBLIOGRAPHIE	32
IX - TABLE DES MATIERES	34

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

611

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Jean PERNIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Novembre 1936 à

Boulogne-Billancourt -Seine-

Présentée et soutenue publiquement le

LE CAMPHOSULFONATE D'AMINOXYDE DE DIPHENHYDRAMINE
NOUVELLE THERAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE DE LA TOUX AU COURS
DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES DE L'ENFANT.

A propos de 40 observations

Président : M.A.LEMAIRE, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Jean PERNIN

Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 10 Novembre 1936 à

Boulogne-Billancourt -Seine-

Présentée et soutenue publiquement le

LE CAMPHOSULFONATE D'AMINOXYDE DE DIPHENHYDRAMINE
NOUVELLE THERAPEUTIQUE SYMPTOMATIQUE DE LA TOUX AU COURS
DES AFFECTIONS RESPIRATOIRES DE L'ENFANT.

A propos de 40 observations

Président : M.A.LEMAIRE, Professeur

1-2-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Levy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR (Gaston CORDIER

2e ASSESSEUR (Paul CASTAIGNE

I.-PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F) (SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.C)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N....
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)

.../....

Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.)
	(BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	(DOGNON (A.)
	(DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	(DESGREZ (P.)
	(POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	PEDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (P.)
	(Beaujon
	(Cochin
	(Cochin
Cliniques chirurgicales	Hôtel Dieu
	(Pitié
	(Saint-Antoine ...
	(Salpêtrière
	(Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)...	FEVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)....	
	MERLE d'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..	GAUDART d'ALLAINES (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec).....	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saint- Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)	
(Boucicaut	MILLIEZ (P.)	
(Broussais	LENEGRE (J.)	
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (	
Cliniques médicales	(Cochin	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
	(Lariboisière	SEZE (S.de)
	(Pitié	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES(L.de)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)	
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)	
Cliniques obstétricales ...	(Baudelocque	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT (J.)	
Clinique ophtalmologique (Hôtel Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....	LELONG (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	MICHAUX (L.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)	
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)	
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique...	PADOVANI (P.)	
Séméiologie médicale	DOMART (A.)	
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)	
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) .	TURPIN (R.)	

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	(BOUR (H.)
	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES -AGREGES

MM		MM	
Anatomie ...	(CABROL (C.) (GOUINAUD (C.) (GILLOT (C.) (OLIVIER (G.) (pr.s.ch. (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) (pr.s.ch. (ABELANET (R.) (CHOMETTE (G.)	Orthopédie	(JUDET (R.) (MEARY (R.) (POSTEL (M.) (RAMADIER (J.) (DEBAIN (J.) (PIALOUX (P.)
Anatomie pathologique..	(GOUYGOU (Ch.0 m.conf. (NEZELOFF (Ch.) (ORCEL (L.) (PAILLAS (J.) (KERN (E.) (VOURC'H (G.)	Oro-rhino- Laryngologie..	(GOLVAN (Y.) (LAPIERRE (J.) (BARCAT (J.) (BINET (J.P) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.L.) (DUBOST (Ch.) (DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.)
Anesthésiologie	(BARBIER (P.) (pr.s.ch. (CHRISTOL (D.) (LE MINOR (L.) (TOURNIER (P.) (BAULIEU Et.m.conf. (BOURILLON (R.)	Pathologie Chirurgicale...	(Cl. de) GAUDART- (d'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LOYGUE (J.) (MERCADIER (M.) (NATALI (J.) (PELLERIN (D.) (PERROTIN (J.) (ROBERT (H.) (THOMERET (G.)
Bactériologie	(CARTIER (P.) (DREYFUS (J.Cl.) (GONNARD (P.) (KRUH (J.) (JEROME (H.)		
Biochimie médicale ...			
Biologie appliquées à l'Education Physique et aux Sports ..	PLAS (F.) (BOIRON (M.) (DENOIX (P.) (MATHE (G.) (SELIGMANN (M)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.) (BENHAMOU (J.P) (BERTHAUX (P.) (BOIVIN (P.) (CROSNIER (J.) (HARTMANN (L.) (LOEPER (J)Pr.s.ch (MAURICE (J.) (MIKOL (Cl.) (RICHET (G.)
Carcinologie..	(CIVATTE (J.) (DUPERRAT (B.)		
Dermato- Syphiligraphie			
Electro-Radiologie ..	LEDOUX-LEBARD (G.) (BESSIS (M.) (BILSKI-PASQUIER (G.) (DAUSSET (J.) (DUHAMEL (G.)	Pathologie Expérimentale..	
Hématologie..			

(COUJARD (R.) pr.s.ch.
 Histologie ... (MAROIS (M.)
 (RACADOT (J.)
 (BESANCON (F.)
 Hydrologie .. (CORNET (A.)
 (BOYER (J.) pr.s.ch.
 (BLANCHER (G.)
 Hygiène (CORRE-HURST (Mme L.)
 (SAPIN-JALOUSTRE (H.)
 (BASTIN (R.) pr.s.ch.
 Maladies infectieuses (DUPONT (V.)
 (FOURNIER (E.)
 Médecine (GUENIOT (M.)
 légale (HADENGUE (A.)
 Médecine du
 travail ALBAHARY (C.)
 Neuro-chirurgie PERTUISET (B.)
 Neurologie .. LAPRESLE (J.)
 (GRANJON (A.)
 (HERVET (E.)
 (LE LORIER (G.)
 (LEVY (J.)
 (MORIN (P.)
 Obstétrique... (MUSSET (R.)
 (ROBEY (M.)
 (SENEZE (J.)
 (SUREAU (C.)
 (THOYER-ROZAT (J.)
 (BREGEAT (P.)
 Ophtalmologie. (DUBOIS (A.)
 (SARAUX (H.)
 MM
 Pharmacologie (BOISSIER (J.)
 (LECHAT (P.)
 (BARRES (G.)
 (DEJOURS (P.)
 (pr.s.ch.
 Physiologie... (DURAND (J.)
 (GIRARD m.conf.
 (HUGELIN (A.)
 (SCHERRER (J.)

(AUSSANNAIRE (M.)
 (BOUVIER (J.)
 (BOUVRAIN (Y.)
 (BRICAIRE (H.)
 (BRISSAUD (H.)
 (BROCARD (H.)
 (BUGE (A.)
 (CATINAT (J.)
 (CHRETIEN (J.)
 (COBLENTZ (B.)
 (CONTAMIN (F.)
 (COURY (C.)
 Pathologie (ETIENNE (J.P)
 médicale (FREZAL (J.)
 (FRITEL (D.)
 (HENNEQUET (A.)
 (HIMBERT (J.)
 (HOUSSET (E.)
 (LAROCHÉ (CL.)
 (LESOBRE (R.)
 (LEVEQUE (B.)
 (MACREZ (C.)
 (MOREAU (L.)
 (NICK (J.)
 (ROYER (P.)
 (TOURNEUR (R.)
 (WOLFROMM (R.)
 (LAFOURCADE (J.)
 (LEPERCQ (G.)
 (MANDE (R.)
 Pédiatrie- Puériculture .. (MOZZICONACCI (P.)
 (POLONOVSKI (C.)
 (ROSSIER (A.)
 (VIALATTE (J.)

MM
 Psychiatrie (PICHOT (P.)
 (DENIKER (P.)
 Psychiatrie (DUCHE (D.)
 infantile (FLAVIGNY (H.)
 Rhumatologie DELBARRE (F.)
 pr.s.ch.
 (CERNEA (P.)
 Stomatologie... (CHAPUT (Mme A.)
 { m.c.agr.
 (GRELLET (M.)

.../....

	(CHANTEUR (J.)		
	(GOUGEROT (L.) m.conf.		
	(pr. s. ch.	Thérapeutique	(CHASSAGNE (P.)
Physique	(GREMY (F.) m.conf.		(MARCHE (J.)
médicale	(MILHAUD (G.)		(AUVERT (J.)
	(PELLERIN (P.)	Urologie	(MOULONGUET (A.)
	(ROUCAYROL (J.Cl.)		(QUENU (L.)
	(TUBLANA (M.) m.conf.		
	(KREIS (B.)		
Pneumo-	(MEYER (A.)		
phtisiologie...	(RENAULT (P.)		

III-PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM

MM

Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique	(DESVIGNES (P.)
		Ophtalmologique	(OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.M.)		
	(PERRAULT (M.)	Clinique pédiatrique	
		et puériculture..	LAPLANE (R.)
Clinique	(RAMBERT (P.)		
médicale...	(THIEFFRY (S.)	Clinique psychia-	
		trique	BARUK (H.)
Clinique	(GRASSET (J.)	Clinique urologi-	
Obstétricale	(MAYER (M.)	que	KUSS (R.)

IV.- PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V-CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET

UNIVERSITAIRE	(BOLTANSKI (E.)
	(LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté M.LENA (J.)

Secrétaire principal Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ... { M.le Docteur HAHN (A.)

.../....

Conservateurs Mlles DUMAITRE (P.) LE NOIR (G.)
QUIEVREUX (E.)

Bibliothécaire (Mmes CONTET (J.) FORGET (F.)
(Mlle LAURENT (H.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ou improbation.

LE CAMPHOSULFONATE D'AMINOXYDE DE DIPHENHYDRAMINE

Nouvelle thérapeutique symptomatique de la toux
au cours des affections respiratoires de l'enfant

A propos de 40 observations

A notre Président de Thèse et Maître le Professeur André LEMAIRE.

Qui nous a fait l'honneur de présider cette Thèse,
qu'il trouve ici le témoignage de notre gratitude pour son
enseignement et sa si bienveillante sollicitude.

A notre Maître le Professeur Agrégé Robert LAPLANE

Qui, sans faste inutile, a prodigué un enseignement dont la teneur scientifique et humaine a profondément marqué notre formation médicale.

Nous sommes heureux de pouvoir lui témoigner notre gratitude et l'assurance de notre profond respect.

Au Docteur Géraud LASFARGUES

En remerciement de son aide amicale.

Qu'il soit assuré de nos sentiments fidèlement dévoués.

INTRODUCTION

Ce traitement symptomatique des affections respiratoires de l'enfant, et au premier chef, sa manifestation la plus démonstrative, la toux, pose souvent des problèmes en Pédiatrie. Certes, cette toux est bien souvent banale mais chez l'enfant elle peut prendre des résonances particulières, entraîner un retentissement général, l'insomnie ; enfin elle attire l'attention et inquiète l'entourage.

Le Camphosulfonate d'Aminoxyde de Diphényldramine (C.S.A.O.D) est un dérivé de la diphényldramine ou Bénédryl bien connu en thérapeutique comme un anti-histaminique de valeur moyenne, un anti-parkinsonien utilisé surtout aux Etats-Unis, un médicament à faible action dépressive centrale, un hypnotique.

Nous nous proposons d'étudier les propriétés anti-tussives de ce principe actif présenté sous forme de sirop à la formule :

C.S.A.O.D	1,25 g
Sucre	105 g
Plurescence	
d'orange	0,187 g
Eau q.s.p	125 ml.

Plan d'étude.

- I-Considérations générales sur le mécanisme tussigène
- II-Les antitussifs et le mécanisme de la toux
- III-Les critères d'un bon antitussif
- IV-Etude pharmacologique du C.S.A.O.D
- V- Utilisation clinique du produit et commentaires
- VI- Conclusion.

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LE MECANISME TUSSIGENE.

La toux est un acte brutal qui peut être volontaire ou plus souvent réflexe. Elle peut être également physiologique dégageant les voies aériennes ou être pathologique, symptôme révélateur possible.

.../...

L'effort de toux comporte trois étapes successives :

1- Une inspiration brève assure le remplissage des voies respiratoires avec dilatation bronchiolaire et dilatation des canaux alvéolaires.

2- La fermeture de la glotte aboutit à la mise en tension de l'air intrabronchique, les sphincters bronchiolaires protégeant les alvéoles susceptibles d'une distension grave, vont se fermer.

3- L'air comprimé intrabronchique va se trouver libéré brutalement et peut ainsi sortir sous forme d'un courant violent entraînant le contenu bronchique. Cette toux peut être volontaire, mais le plus souvent elle réalise :

-la toux acte réflexe.

Les zones tussigènes sont de 3 types :

- zones supraglottiques : fosses nasales , région pituitaire, région amygdalienne et conduit auditif externe.

- zones sous glottiques : de l'arbre respiratoire : larynx et zone interaryténoïdienne, trachée et arbre bronchique (la sensibilité diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la bifurcation) la plèvre et par son intermédiaire le diaphragme.

- zones extra respiratoires : ce sont les organes sus-diaphragmatiques (œsophage, cœur, aorte), les organes sous-diaphragmatiques tels que foie vésicule, estomac, rate. L'intestin et même l'utérus peuvent être le point de départ du réflexe.

-les stimuli sont divers :

- mécaniques : mouvements de l'expectoration, distension bronchique par augmentation de la pression de l'air, introduction de poussières dans l'arbre aérien.

- divers : liés à la composition de l'air, sa température, son degré hygrométrique.

-les voies centripètes :

- Le trijumeau et le glossopharyngien drainent les voies supraglottiques
- Le pneumogastrique représente la voie principale.

.../...

-Les centres :

-Le centre principal est bulbaire situé au sein de la substance réticulée bulbaire à côté du noyau ambigu et des noyaux du X.

-Un second centre existerait un peu plus haut, toujours bulbaire.

-Les centres sont sous la dépendance des autres centres (l'hypothalamus assurerait une certaine régulation, l'influence corticale est aussi indiscutable)

-Il faut insister sur la proximité du centre de la toux et des centres respiratoires et du vomissement expliquant :

-l'action dépressive sur le centre respiratoire que peuvent exercer certains antitussifs à action centrale,

-l'association de vomissement et de toux possible des toux émétisantes.

-Les voies centrifuges :

Ce sont tous les nerfs qui gagnent les muscles expiratoires dirigeant la motricité bronchique et la fermeture de la glotte.

Rôle de la toux et physiopathologie-

Certes son rôle essentiel est l'évacuation de tous les éléments qui entravent la liberté de l'arbre bronchique ou plus généralement des voies respiratoires. C'est la toux "finaliste" évitant l'encombrement bronchique et à respecter, elle s'oppose à la toux d'irritation inutile et pénible qu'il faut traiter. Cette variété est fréquente chez l'enfant, irritante et épuisante.

LES ANTITUSSIFS ET LE MECANISME DE LA TOUX-

Nous venons de le dire ces toux inutiles, toux chroniques, toux d'irritation, toux spasmodiques, toux psychogènes doivent être calmées et les antitussifs ont une place justifiée dans la pharmacothérapie.

-Leur mode d'action et leur valeur ont pu être précisés par les techniques de toux expérimentales étudiées sur l'animal et l'homme. Cependant ces résultats expérimentaux ne sont pas tous concordants et diffèrent des résultats cliniques devant une toux pathologique.

-Chez l'homme, pour K.Bucher, il semble que la sédation de la toux relève de six actions s'exerçant à différents niveaux :

.../...

- 1-Voies afférentes et zones réflexogènes (pour les anesthésiques locaux et les ganglioplégiques)
- 2-Voies efférentes et musculature striée (pour les curarisants)
- 3-Centre de la toux (pour les dérivés morphiniques)
- 4-Mécanisme dilatateur du poumon auxiliaires de l'inspiration (pour la benzononatine)
- 5-Mécanismes auxiliaires de la résistance expiratoire provoquant l'occlusion glottique ou le bronchospasme (pour les pentoxyvérines et dérivés, certains antihistaminiques)
- 6-Centres suprabulbaires (pour les psycholeptiques)

-Actuellement DALLEMAGNE et PHILIPPOT arrivent ainsi à classer les médicaments de la toux en deux grands groupes :

- 1-Ceux à action directe (soit sur le centre de la toux, soit sur les terminaisons nerveuses)
- 2-Ceux à action indirecte (expectorants ou autres)

Dans le premier groupe, on isole ceux qui ont une action narcotique de ceux qui n'ont pas cet effet; dans le second, on différencie les corps qui agissent au niveau des terminaisons sensibles des voies afférentes de ceux qui agissent sur l'inspiration ou le bronchospasme

A-Parmi les médicaments agissant sur le centre de la toux :

a) Avec action narcotique : codéine, codéthyline, oxycodine, la pholcodine. Le plus utilisé étant la codéine.

b) Sans action narcotique : on trouve la noscapine, et des substances semi-synthétiques ou synthétiques comme le caramiphène, certains esters azylcyclopentane carboxyliques d'alcools aminés, les dérivés du phénylpropane.

B-Les drogues à action périphérique :

a) Agissant au niveau des terminaisons sensibles et des voies afférentes : comme le L 1633 (ou diterbutyl naphtalène sulfonate de sodium)

b) agissant sur la résistance respiratoire en relâchant le bronchospasme : c'est le cas du caramiphène, carbétopentane, papavérine, narcéine, teinture de droséra.

c) De plus il est des adjuvants des médications de la toux et l'on ne saurait négliger les expectorants (ipéca, antimoniaux, benzoate de soude, polygala, terpine, sulfureux) qui ont soit des effets nauséeux, soit diminuent la viscosité des sécrétions bronchopulmonaires, soit modifient le volume des crachats.

Enfin tous les neuroleptiques dérivés de la phénothiazine ont une action contre la toux. L'action de ceux-ci paraît être due à une large diffusion de ces produits dans l'encéphale.

Telles sont, à l'heure actuelle, les principales médications utilisées contre la toux et leur mode d'action. On voit que les progrès récents de la chimie n'ont pas encore éliminé les vieux traitements classiques et la codéine, seule ou associée à des antispasmodiques ou expectorants, reste un produit très employé. Néanmoins les recherches des pharmacologues, en essayant de dissocier l'action centrale ou périphérique des dérivés mis à la disposition des thérapeutes, permettent d'utiliser dans certains cas avec l'effet optimum, la gamme des nouveaux médicaments.

Ces traitements contre la toux doivent donc être employés judicieusement en pensant toujours aux effets toxiques et aux retentissements secondaires, tout en respectant l'expectoration dans les cas où la rétention des sécrétions peut déterminer l'asphyxie ou l'extension d'une infection.

LES CRITERES D'UN BON ANTITUSSIF.

Ceux-ci découlent en partie de ce que nous venons d'exposer :

- l'activité antitussive doit évidemment exister et le rapport entre les doses actives et toxiques ou mal tolérées doit présenter une suffisante marge de sécurité.
- Il ne doit pas avoir de phénomène d'accoutumance
- Il est souhaitable que le produit antitussif n'exerce pas d'action dépressive sur la respiration.
- Un antitussif ne doit pas, si possible, provoquer d'augmentation du tonus. des fibres lisses du tube digestif, phénomène bien connu avec la codéine.
- Il est souhaitable qu'un antitussif présente un bon goût car il sera le plus souvent pris par voie buccale.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DU PRODUIT. LE SIROP D'A.O.D

A pour principe actif le Camphosulfonate d'amino-oxyde de diphénhydramine.

Compte-tenu des indications du sirop et de la nature du principe actif, l'étude pharmacologique a porté sur un certain nombre de propriétés pharmacodynamiques. L'activité a été mesurée en comparaison avec la diphénhydramine et l'aminooxyde de diphénhydramine :

- 1- Du point de vue anti-histaminique l'activité de l'A.O.D est égale à celle de la diphénhydramine.

2) L'action spasmolytique mesurée sur l'iléon isolé de cobaye est différente selon l'agent spasmogène. Par rapport à la diphénhydramine le rapport d'activité est de 2 pour le C.S.A.O.D pour le spasme histaminique

0,1	"	"	"	"	"	acétyl cholinique
2	"	"	"	"	"	du Cl ₂ Ba

3) Les effets centraux sont peu marqués tant pour l'A.O.D que le C.S, mais plus intenses que ceux de la diphénhydramine.

4) L'action antitussive a été étudiée sur deux types d'action pharmacodynamique :

- a) sur l'excitation du nerf laryngé supérieur chez le chat : l'inhibition de la toux est comparable avec le C.S, à la dose de 10 mg/kg à celle constatée avec 2 mg/kg de codéïne. A la dose de 20 mg/kg l'inhibition est plus importante que celle observée avec 2 à 3 mg/kg de codéïne.
- b) chez le cobaye : il a surtout été remarqué une activité antitussive de longue durée tant par la voie péritonéale que buccale. Comparée à l'action de la codéïne pour la voie péritonéale, à celle de la prométhazine pour la voie buccale, l'action du camphosulfonate se caractérise par une relation effet-dose et par une durée d'action supérieure à 24 Heures.

Quantitativement, cette action antitussive est importante dès la dose de 20 mg/kg et durable au-delà de la 24 ème heure. Cet effet est supérieur à celui produit par 10 mg/kg de codéïne en ce qui concerne l'effet immédiat, supérieur à l'action de la prométhazine pour l'effet à la 24 ème heure, par la voie buccale.

Enfin il a été constaté qu'aux doses antitussives, le Camphosulfonate n'a pas d'effet sur le transit intestinal, contrairement à la codéïne, puissant inhibiteur.

En résumé, le camphosulfonate d'aminooxyde de diphénhydramine se comporte comme une substance moyennement anti-histaminique, à action centrale discrète, à action antitussive importante tant par la voie péritonéale que buccale et n'ayant pas d'effet sur le transit intestinal aux doses antitussives.

La toxicité expérimentale :

La toxicité aigue est faible, 5 à 6 fois inférieure à celle de la diphénhydramine.

La toxicité chronique : apparaît pour des doses fortes de l'ordre de 200 mg/kg de façon retardée et atténuée par rapport à la diphénhydramine.

L'administration de la préparation sous forme de sirop aux doses quotidiennes de 10 à 20 mg/kg chez le chien n'entraîne pas de troubles décelables.

ETUDE CLINIQUE

Notre étude a porté sur 40 enfants ou nourrissons hospitalisés ou examinés à la Consultation du Service de Pédiatrie du Professeur LAPLANE à l'Hôpital Trousseau, pour des raisons diverses mais qui présentaient au premier plan de leur séméiologie fonctionnelle, de la toux.

Les affections responsables étaient diverses :

- 1) Affections des voies aériennes supérieures : pharyngite, laryngite
- 2) Affections trachéobronchiques
- 3) Asthme et allergies respiratoires
- 4) Tics tussigènes, séquelles d'une affection aigüe bactérienne ou virale de l'arbre respiratoire
- 5) Toux diverses.

Parmi ces enfants certains ne toussaient que depuis quelques jours, d'autres étaient des tousseurs rebelles. Pour chaque sujet, nous nous sommes efforcés de préciser les caractères de la toux, sa fréquence, son mode de survenue et de déterminer l'affection causale.

Outre la surveillance clinique, interrogatoire, examen clinique du thorax et, pour certains, radio des sinus ou du thorax, nous avons fait une étude de la tolérance du produit et avons cherché à préciser l'existence et l'importance d'effets secondaires.

PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS

Affections des voies aériennes supérieures

Obs. 1 Enfant de 9 ans, 25 kg

- Examinée parce qu'elle tousse, a mal à la tête et une température à 38°5. A l'examen : grosse rhinopharyngite avec muco-pus sur la paroi postérieure du pharynx et sinusite maxillaire bilatérale. Par suite de la toux, l'enfant ne dort plus la nuit.
- Posologie : 10 mg/kg soit 250 mg de C.S.A.O.D
- La tolérance est excellente, l'action sur la toux est bonne, en 4 jours l'enfant ne tousse plus, dès la prise du produit elle a dormi la nuit. Le produit semble avoir une action sédative importante, ainsi qu'une action hypnotique.
- Donc action très satisfaisante sur la toux, effets indiscutables sur le sommeil.

Obs.2- Garçon de 11 ans- 30 Kg.

-L'enfant qui a présenté, il y a 4 ans une péritonite tuberculeuse est examiné car sa mère est inquiète de la survenue depuis 3 jours d'une toux rauque. A l'examen pas de signes cliniques ni radiologiques d'une tuberculose pulmonaire. L'état général est assez bon, petite fébricule, témoin d'une affection pharyngolaryngée probablement virale.

-Posologie : 5 mg/kg = 150 mg de sirop.

Tolérance excellente, bonne action antitussive puisque la toux cède complètement en 4 jours. L'enfant, traité de façon ambulatoire, n'a pas été gêné par la prise du produit. Aucune action hypnotique.

-Donc action très satisfaisante sans effets secondaires.

Obs.3- Nourrisson de 10 mois- 9kg.300

-Température à 39° depuis 48 heures, avec écoulement nasal, toux fréquente en particulier nocturne, refus d'alimentation.

A l'examen, beau bébé qui tolère bien sa maladie, rhinopharyngite avec nombreuses mucosités et glaires du rhinopharynx. Pas de signes pulmonaires.

-Posologie : 10 mg/kg = 100 mg de sirop.

-Bonne tolérance, pas de vomissement ni rejet mais échec complet sur la toux qui persiste au 4ème jour et légère somnolence. Soit aucune action sur la toux mais par contre légère somnolence.

Obs.4- Nourrisson de 13 mois- 10 kg.400

-Pyrexie à 39° avec toux grasse et refus d'alimentation depuis 48 heures ; à l'examen, important écoulement nasal et grosse rhinopharyngite sans signes bronchiques ou parenchymateux à l'examen des poumons.

-Posologie : 15 mg/kg = 150 mg de C.S.A.O.D

On y associe la prise de 200 mg de tétracycline sous forme de sirop.

-Le produit est facilement absorbé, la mère signale que l'administration de l'antibiotique est plus délicate que celle du sirop antitussif. L'action sur la toux est bonne, celle-ci diminue dès le lendemain et s'épuise en 8 jours. L'enfant est beaucoup plus calme et dort mieux.

-Soit une action très satisfaisante sur la toux avec effets secondaires indiscutables sur le sommeil.

Obs.5- Fillette de 11 ans 1/2 -29 kg.600.

-Glomérulo-néphrite aiguë. Au cours de l'hospitalisation, alors que tous les risques rénaux ont presque disparu, épisode infectieux

rhinopharyngé intercurrent avec toux sèche, survenant par petites quintes de type irritatif.

-Posologie : 8 mg/kg = 240 mg de sirop.

-Tolérance excellente en particulier pas de reprise des signes rénaux, action remarquable sur la toux dès le premier jour. Arrêt du traitement au 5ème jour. Petite action sédative mais non hypnotique.

Donc très bonne action antitussive, légère action sédative.

Obs.6 -Garçon de 6 ans- 21 kg.

-Hospitalisé pour méningite à pneumocoque. Au cours de la convalescence après arrêt de tout traitement, épisode rhinopharyngé fébrile avec toux sèche fréquente.

-Posologie : 7 mg/kg = 150 mg sirop.

-Très bonne tolérance mais action médiocre sur la toux qui diminue quelque peu dans les jours qui suivent la première administration du produit, il n'est pas impossible qu'une telle évolution ne corresponde à l'évolution spontanée. Pas d'effets secondaires.

-Donc résultats peu probants.

Obs.7 -Fillette de 9 ans de 25 kg.

-Episode pharyngé banal fébrile. (39°). Sans signes pulmonaires cliniques ou radiologiques.

-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg de sirop.

Bonne tolérance, action modérée sur la toux durant 48 heures mais devenant nette à partir du 3ème jour. Guérison en une semaine. Discrète action sédative mais non hypnotique.

Donc résultats bons dans l'ensemble.

Obs.8 -Nourrisson de 19 mois- 12 Kg.

-Hospitalisé pour une ataxie d'apparition assez brutale et d'évolution lentement régressive.

-Episode rhinopharyngé intercurrent avec toux grasse à prédominance matinale, à l'examen rhinopharyngite d'intensité moyenne.

-Posologie : 12 mg/kg soit 150 mg pendant 4 jours

-Tolérance excellente, pas de troubles digestifs, assez bon effet antitussif puisque la toux paraît moins fréquente mais sans céder complètement. La prise du sirop s'accompagne d'un petit changement du comportement de l'enfant qui est plus sage et somnole une partie de la journée.

.../...

Obs. 9

Nourrisson de 8 mois - 7 kg.

- Hospitalisé pour anémie hypochrome sans doute nutritionnelle.
- Episode rhinopharyngé intercurrent avec fièvre à 38°5.
- Posologie : 12 mg/kg = 100 mg 24 heures associé à 350 mg de tétracycline pendant 5 jours.
- Tolérance bonne. Un vomissement lors de la première journée mais il n'est pas exclu que celui-ci soit en rapport avec l'épisode rhinopharyngé. L'action sur la toux paraît médiocre aussi la prise du sirop est-elle interrompue au bout de 4 jours. Pas d'effets secondaires.

Donc pas d'effets apparents du traitement.

Obs. 10

Garçon de 7 ans - 22 kg. 700.

- Examiné en consultation pour toux diurne et nocturne, séquelle d'épisodes rhinopharyngés à répétition. Pas de fièvre mais gorge encore rouge. Pas de signes bronchopulmonaires. A reçu plusieurs sirops sédatifs de la toux sans succès.
- Posologie : 9 mg/kg = 20 mg/ 24 H. pendant 7 jours.
- Tolérance excellente. Effets spectaculaires sur la toux. Pas d'effets secondaires.

DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Affections trachéobronchiques

Obs. 11

Didier - 6 ans - 20 kg. 200.

- Bronchite aigue avec toux fréquente à prédominance nocturne survenant par accès qui réveille l'enfant. Petite gêne respiratoire.
- Posologie : 12 mg/kg = 250 mg/24 H. pendant 6 jours.
- Bonne tolérance. Très bonne action antitussive et dès la première journée. L'enfant dort bien car les crises de toux nocturne, sont peu intenses et beaucoup plus rares. Parallèlement la dyspnée cesse. Le produit a une légère action hypnotique, celle-ci explique sans doute avec la diminution de la toux, la reprise du sommeil nocturne.

Obs. 12

Sylvie- 2 ans 1/2 - 14 Kg.

- Sœur de l'enfant précédent. Episode bronchitique aigu saisonnier identique au précédent.
 - Posologie : 11 mg/kg = 150 mg/24 H.
 - Très bonne action antitussive, les crises de toux disparaissent totalement en une semaine, l'enfant a retrouvé le sommeil.
- Dans la journée, l'enfant est très calme, détendue, sans nervosité excessive comme elle l'est habituellement, le sommeil apparaît

.../...

plus profond et plus prolongé à la mère.

Obs. 13

Enfant de 6 ans, 22 kg.

-Bronchite traînante depuis 1 mois avec fièvre vespérale à 38°, toux grasse matinale, exagérée par les changements de température, l'effort physique. Pas de dyspnée. A l'auscultation, râles ronflants et sibilants. Sur la radiographie thoracique, petite opacité paracardiaque droite.

-Posologie : 11 mg/kg = 250 mg de sirop pendant 5 jours.

-Bonne tolérance. Résultat nul sur la toux. Pas d'effets secondaires.

Obs. 14

Fabienne -7 ans, 25 Kg.

-Bronchite subaigue peu fébrile 37°8 mais toux fréquente surtout nocturne et matinale. A l'examen râles ronflants et sibilants aux deux bases pulmonaires. Gorge et pharynx normaux.

-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg/24 H.

-Bonne tolérance. Bonne amélioration de la toux en particulier les épisodes de toux nocturne deviennent rares dès la deuxième nuit et disparaissent en 3 à 4 jours. Pas d'effets secondaires.

Obs. 15

Fillette de 8 ans- 20 kg.

-Toux grasse avec prédominance nocturne au décours d'une bronchite subaigue. Râles disséminés dans les deux champs pulmonaires.

-Posologie : 12 mg/kg = 250 mg/24H.

-Bonne tolérance. Action antitussive manifeste, diminution puis sédation des accès dès le 4ème jour. Le sommeil est de meilleure qualité mais il est difficile de préciser si c'est la disparition de la toux ou une action hypnotique qui est responsable de cette reprise du sommeil.

Obs. 16

Michel 9 ans- 25 kg.

-Hospitalisé depuis 4 semaines pour une fièvre typhoïde à Eberth 8 jours après l'arrêt du chloramphénicol, rhinobronchite aigue.

-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg/24 H. pendant 3 jours.

Tolérance excellente. Action très médiocre sur la toux qui fait décider l'arrêt du traitement au bout de 3 jours.

Donc pas d'action thérapeutique réelle.

Obs. 17

Fillette de 12 ans- 31 Kg.

-Bronchite aigue avec température aigue à 38°5. Toux sèche en accès déclenchés par les changements de positions dans le lit. A l'auscultation, râles ronflants et sibilants diffus avec quelques râles bulleux des deux bases.

-Posologie : 10 mg/kg = 350 mg de sirop associé à 1 g. de tétracycline.

.../...

-Tolérance excellente. Action antitussive difficile à apprécier étant donné le rôle possible de l'antibiotique. Il semble pourtant que le sirop joue un rôle indiscutable. Effets secondaires : légère somnolence diurne, sommeil profond et prolongé la nuit.

Obs. 18

Nourrisson de 10 mois- 8 kg.

-Rhinobronchite, légère polypnée évoluant depuis 3,4 jours. Pas de signes de défaillance cardiaque. Température à 38°.5.

-Posologie : 12 mg/kg = 100 mg/24 H. associé à 400 mg de tétracycline

-Tolérance : bonne. L'action sur la toux est difficile à rapporter au sirop car de sèche, elle est devenue grasse ce qui est l'évolution habituelle au cours des rhinobronchites traitées par la seule antibiothérapie.

Donc, pas d'action évidente du C.S.A.O.D

Obs. 19

Nourrisson de 9 mois- 8 kg.

-Depuis 8 jours, rhinobronchite aiguë traitée par tétracycline. Persistance d'une toux encore sèche et fréquente ; à l'examen quelques râles ronflants et sibilants dans les deux champs, gorge rouge.

-Posologie : 10 mg/kg = 80 mg 24 H. pendant 4 jours.

Bonne action sur la toux qui après avoir diminué, a pratiquement cessé au 5ème jour.

Obs. 20

Pierre 6 ans. 18 Kg.

-Rhinobronchite aiguë. Toux assez grasse fréquente survenant par petits accès. A la radio, traînées hilifuges bilatérales.

-Posologie : 11 mg/kg = 200 mg de sirop.

Très bonne action antitussive en 48 heures, diminution de la fréquence de la toux.

TROISIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Asthme et allergie respiratoire

Obs.21

Fille de 9 ans- 26 Kg

-Allergie respiratoire marquée partout et expectoration riche en éosinophiles, la toux est surtout nocturne et matinale.

-Posologie : 10 mg/kg soit 250 mg 24 H. pendant 7 jours

-Action incomplète sur la toux qui persiste quoique moins fréquente après 7 jours de traitement. Le sirop entraîne chez l'enfant une hypersomnie marquée.

Obs. 22

Fille de 5 ans 18 kg.

-Crises d'asthme avec accès de toux nocturne entraînant l'insomnie. A l'examen pas de fièvre, quelques râles sibilants aux deux bases, petite dyspnée expiratoire.

-Posologie 20 mg/kg = 350 mg de sirop par jour pendant 7 jours
Très bonne action : les accès de toux disparaissent dès la prise du sirop ; bonne tolérance ; l'enfant se montre plus calme et plus détendu mais pas de somnolence.

Obs.23

Garçon de 5 ans- 20 kg.

Examiné pour de petits accès de toux sèche et nocturne.

A l'examen, petite gêne respiratoire aux deux temps de la respiration et râles ronflants et sibilants des deux champs pulmonaires. Pas de température. L'enfant a déjà fait plusieurs crises d'asthme.

-Posologie : 12,5 mg/kg soit 250 mg pendant 7 jours.

Très bonne action sur la toux qui cède dès le premier jour du traitement. L'enfant semble mieux dormir mais est-ce dû à une action hypnotique ou à la sédation de la toux ? Pas de somnolence diurne. Très bonne tolérance.

Obs.24

Fille de 7 ans- 27 kg.

Enfant asthmatique. Asthme sévère ne cédant qu'à la campagne. Est examinée à son retour de Maison d'Enfants pour toux incessante depuis le retour dans la Capitale, toux sèche diurne et nocturne. Par ailleurs, enfant nerveuse et inquiète, anxieuse.

-Posologie : 10 mg .5 kg = 270 mg pendant 6 jours.

Revue après 3 jours de traitement, l'état de l'enfant est très amélioré : la toux est moins fréquente et l'enfant peut reprendre une activité scolaire normale. Continue son traitement. Pas d'effets secondaires.

- Obs. 25 Fille de 7 ans- 28 Kg
-Allergie respiratoire avec toux spasmodique. Elément psychique et neurotonique très important, les accès de toux sont volontiers déclenchés par des contrariétés ou des difficultés.
-Posologie : 11 mg/kg = 300 mg durant 7 jours
Bons résultats : diminution des accès de toux, le sirop semble en même temps agir sur la composante anxieuse de l'enfant.
Action sédative incontestable. Pas d'action hypnotique.
- Obs. 26 Garçon de 5 ans- 20 kg.
-Asthme et toux spasmodique d'origine allergique sensibilisation à plusieurs pneumallergènes : poussières, plumes etc.. Désensibilisation en cours. Au cours de celle-ci, accès de toux spasmodique nocturne avec légère oppression.
-Posologie : 7,5 mg/kg = 150 mg pendant 4 jours.
Diminution considérable de la fréquence des accès nocturnes 8 jours plus tard, si l'accès persiste quelque peu, l'enfant prend une cuillerée à café de sirop en supplément qui stope la toux en 15 minutes. Action sédative nette sans hypersomnie.
- Obs. 27 Garçon de 8 ans- 30 kg.
-Enfant asthmatique en cours de désensibilisation. Une injection de pollen à dose trop forte, déclenche des accès de toux spasmodique. Cette toux est quasi-permanente la nuit entraînant l'insomnie.
-Posologie : 8 mg/kg = 250 mg pendant 3 jours.
Echec complet du traitement. Pas d'effets secondaires.
- Obs. 28 Garçon de 6 ans- 25 kg.
-Allergie respiratoire s'extériorisant par des crises de rhinite et de toux spasmodique. Ces manifestations apparaissent très rebelles. Echec de nombreuses préparations en particulier de sirops anti-histaminiques.
-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg pendant une semaine.
Disparition de la toux durant la durée du traitement. Pas d'effets secondaires.
- Obs. 29 Garçon 6 ans- 19 kg.900
-Asthme rebelle depuis 3 ans ayant succédé à un eczéma constitutionnel, surinfection bronchique. Le traitement antibiotique entraîne une amélioration de la surinfection et de l'élément catarrhal, mais persistance d'une toux spasmodique.
-Posologie : 10 mg/kg = 200 mg pendant 8 jours.
Action médiocre sur la toux, effets secondaires nuls donc résultats peu intéressants.

Obs. 30

Garçon 8 ans- 22 kg.

-Asthme rebelle avec importants facteurs neurovégétatifs. Désensibilisation peu efficace. Un traitement corticoïde l'améliore considérablement. Lors de son arrêt, reprise de la toux avec gêne respiratoire.

-Posologie : 7 mg/kg = 150 mg 24 H. pendant 7 jours.

Très bons résultats sur la toux et effets indiscutables sur les facteurs neurotoniques et l'anxiété de l'enfant.

QUATRIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Tics tussigènes

Obs. 31

Nourrisson de 13 mois-8kg.470.

-Apparition d'un tic coquelucheux au cours d'une rhinopharyngite survenue 2 mois après la fin d'une coqueluche. Pas de fièvre ni de signes locaux bronchopulmonaires.

-Posologie : 20 mg/kg = 175 mg 24 H. pendant 6 jours.

Action excellente : le nombre des quintes diminue considérablement en 48 heures. L'enfant peut s'alimenter de nouveau normalement. Effet sédatif certain et petite somnolence. Tolérance excellente malgré l'importance de la dose.

Obs. 32

Garçon 4 ans - 16 kg.

-Au décours d'une coqueluche, persistance d'accès quinteux s'exagérant à la moindre rhinite ou rhinopharyngite. L'examen bronchopulmonaire est normal.

-Posologie : 12 mg/kg = 200 mg. pendant 7 jours.

Diminution quasi-immédiate des quintes qui passent de 10 à 3 en 12 heures. En une semaine l'enfant est guéri. Action sédativ et hypnotique notable.

Obs. 33

Fille de 6 ans- 22 Kg.

-A présenté il y a 1 mois une affection rhinopharyngée saisonnière traitée par tétracycline. Rapidement la fièvre est tombée mais la toux a persisté en accès souvent déclenchés par les changements de température. A l'examen, aucun signes locaux, c'est une toux d'irritation d'origine trachéale.

-Posologie : 11 mg/kg = 250 mg 24 h. pendant 6 jours.

La toux diminue de fréquence. Au bout de 6 jours, n'est pas complètement guérie mais amélioration indiscutable. Pas d'effets secondaires. Très bonne tolérance.

.../...

- Obs. 34 Garçon 7 ans- 25 kg.
-Tousseur chronique. Pas de sinusite. A l'occasion d'un épisode rhinopharyngé banal, a présenté une exagération de la toux. Examen négatif ; toux névropathique accentuée par un épisode rhinopharyngé récent.
-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg/24 H. pendant 8 jours
-Bonne action sur la toux mais peut être l'effet placebo n'était pas nul chez cet enfant. Action sédative notable.
- Obs. 35 Fille 6 ans- 20 kg.
-Il y a quelques jours, infection rhinopharyngée traitée par tétracycline. Guérison rapide mais persistance d'accès de toux surtout nocturne et au réveil. Pas de foyer infectieux respiratoire, pas de fièvre.
-Posologie : 10 mg/kg = 200 mg/24 H. pendant 5 jours.
Action sur la toux : l'enfant est examinée une deuxième fois après 5 jours de traitement. Amélioration mais non guérison complète. Effets secondaires nuls.

CINQUIEME GROUPE D'OBSERVATIONS

Affections diverses de l'appareil respiratoire

- Obs. 36 Fille 9 ans- 25 kg.500.
-Enfant de 9 ans fatiguée depuis 15 jours. Apparition récente de fièvre, d'un point de côté à droite et d'une toux sèche déclenchée par les changements de position. A l'examen syndrome pleurésique de la base droite. Pleurésie séro-fibrineuse tuberculeuse confirmée par ponction et examen du liquide pleural. Traitement spécifique des corticoïdes associés au sirop de C.S.A.O.D
-Posologie : 10 mg/kg = 250 mg/24 H. pendant 8 jours.
Action immédiate et remarquable sur la toux dès la première journée, la toux disparaît dans les jours qui suivent.
-Action sédative assez nette et petite somnolence.
- Obs. 37 Garçon 8 ans -23 kg.
-Hospitalisé pour fièvre, gêne respiratoire, et toux grasse. A l'examen, foyer pulmonaire de la base gauche, forte hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. L'enfant reçoit 1 gramme de tétracycline par 24 H. et du sirop.
-Posologie : 12 mg/kg = 275 mg/24 H. pendant 8 jours.
Action antitussive médiocre au début quand la toux est grasse ramenant quelques crachats; le sirop devient plus efficace avec la diminution de l'hypersecrétion bronchique,

ceci 4 jours après le début de l'hospitalisation. Pas d'effets secondaires. Tolérance excellente.

Obs. 38

Garçon 4 ans, 15 kg.

-Apparition brutale au cours d'une rhinopharyngite, d'un syndrome respiratoire aigu, constitué par de la fièvre 39 °, un point de côté de la base droite, de la toux et une polypnée. A l'examen matité de la partie moyenne du champ pulmonaire droit ; la radiographie montre qu'il s'agit d'une atelectasie du lobe moyen, sans doute par bronchite segmentaire. L'enfant reçoit 750 mg de tétracycline par 24 H. et du sirop :

-Posologie : 10 mg/kg = 150 mg/24 H. pendant 10 jours.

L'action est médiocre sur la toux, l'évolution très longue nécessitera l'adjonction au traitement de prednisone 30 mg qui aboutira à la disparition de l'atélectasie en 10 jours. Pas d'effets secondaires. Bonne tolérance.

Donc pas d'action certaine sur la toux.

Obs. 39

Garçon 12 ans, 33 kg.

-Enfant nerveux, agité, anxieux, se plaignant souvent de douleurs abdominales et de crises de migraines. Depuis quelques jours toux sèche le matin au réveil et le soir au coucher. Examen clinique négatif hormis un signe de CHVOSTECK.

-Posologie : 9 mg/kg = 300 mg/24 H. pendant 15 jours.

La toux cède en 48 H. Effets secondaires nets l'enfant plus calme et détendu dort mieux la nuit, ne se plaint plus pendant la prise du sirop des douleurs abdominales.

Obs. 40

Nourrisson de 8 mois -6 kg.

-Hospitalisé pour un rachitisme. Difficultés d'adaptation au milieu hospitalier, refuse de manger, pleure et s'agite. Par ailleurs petite toux séquelle d'une rhinopharyngite. On met l'enfant au sirop de C.S.A.O.D dans le but de contrôler son état d'agitation et la toux.

-Posologie : 12 mg/kg = 75 mg/24 H. pendant 7 jours.

Bonne action sur la toux mais pas d'action évidente sur le comportement et l'agitation de l'enfant.

La tolérance paraît bonne mais on a quelques difficultés à faire prendre le sirop à l'enfant qui refuse toute alimentation buccale.

.../...

COMMENTAIRES

1) Etude des conditions d'administration du produit

L'administration orale d'un médicament chez l'enfant offre parfois des difficultés, c'est dire l'intérêt d'une préparation liquide, d'un goût suffisamment agréable, enfin, d'une médication suffisamment concentrée pour que la dose efficace n'atteigne pas un volume trop considérable. Les différentes conditions nous paraissent réunies : la saveur naturelle du produit exclut la nécessité d'un parfum synthétique, la concentration est satisfaisante puisqu'en moyenne l'enfant doit absorber 2 à 6 cuillerées à café par 24 H.

2) La tolérance

A toujours été excellente. Nous n'avons noté ni troubles digestifs ni troubles généraux.

3) L'efficacité thérapeutique

Il n'est pas toujours aisé d'apprécier l'action antitussive d'une médication, aussi avons-nous considéré que le seul critère d'efficacité habituellement valable était la disparition complète de la toux dès la prise du sirop. C'est ainsi que dans 32 observations sur 40 l'action sur la toux a été indiscutable. 25 fois la prise du sirop a entraîné une amélioration indiscutable et une disparition rapide de la toux, 7 fois l'action quoique très bonne a été cependant moins spectaculaire.

L'action thérapeutique en fonction de l'étiologie fournit d'intéressants renseignements :

1) Rhinopharyngites :	action favorable dans	7 cas sur 10
2) Trachéobronchites :	" " "	7 cas sur 10
3) Asthme et allergie respiratoire :	" "	9 cas sur 10
4) Tics tussigènes	" " "	5 cas sur 5
5) Toux diverses	" " "	4 cas sur 5.

Analyse des échecs

1) Parmi les 3 échecs observés au cours des rhinopharyngites les 3 fois, il s'agissait de nourrissons qui présentaient un important encombrement nasal et pharyngé avec de nombreuses mucosités : celles-ci jouen

.../...

sans doute, un rôle important par leur action locale dans le déclenchement de la toux et sa persistance. Seule la guérison de l'élément inflammatoire par la tétracycline a permis la sédation de la toux.

2) Parmi les 3 échecs observés au cours des rhinobronchites, une fois (observation 16) l'hypersécrétion était abondante avec rejet de muqus

3) L'analyse des autres échecs n'apporte aucun renseignement valable et, à priori, rien ne permettait de les prévoir.

4) Les effets secondaires

Outre ses propriétés antitussives, le Camphosulfonate d'A.O.D possède des propriétés sédatives générales :

-1) une action sédative a été notée 17 fois, elle est particulièrement intéressante chez l'enfant et plus encore chez le nourrisson ; chez ce dernier, il n'est pas rare que la maladie responsable de la toux, crée une agitation avec cris et pleurs, cette agitation empêche le repos, voire l'alimentation en même temps qu'elle peut être responsable du déclenchement d'accès de toux. On sait que toute thérapeutique sédative générale entraîne par cette action générale une amélioration de ce symptôme.

-2) l'action sur le sommeil doit être soulignée : dans 14 observations, nous avons observé soit une certaine tendance à la somnolence diurne, soit une amélioration du sommeil des enfants. Cette amélioration nous paraît pouvoir relever de l'action antitussive propre (la toux ne réveille plus l'enfant) et d'une action directe sur la profondeur du sommeil.

-3) il convient d'être averti d'une action hypnogène possible. Dans aucun cas, elle ne s'est montrée gênante ou préoccupante même à la dose de 20 mg/kg. L'âge minimum d'utilisation a été de 8 mois, il ne nous est pas possible d'apprécier la tolérance au-dessous de cet âge.

5) Posologie

La posologie moyenne est à notre avis de 10 mg/kg. La dose est habituellement régulièrement répartie dans la journée. Dans les toux à prédominance nocturne, il est utile de renforcer la dernière prise de la journée, celle-ci peut être doublée sans inconvénient apparent.

Une posologie un peu différente peut être proposée : chez les tout petits ou chez les enfants hospitalisés, la dose peut être augmentée car dans ces conditions, les effets secondaires et en particulier la somnolence, ne sont guère gênants. Nous avons pu atteindre la dose de 20 mg/kg sans inconvénient ; à l'opposé, chez les enfants ayant dépassé 10 ans ou 30 kg de poids, ou chez les enfants dont le traitement est ambulatoire, la dose peut être quelque peu réduite.

La posologie de toutes façons, devra tenir compte de l'intensité des manifestations tussigènes, de leur horaire, des conditions de prescriptions de la thérapeutique : sujet alité ou à l'activité maintenue.

6) Indications du Camphosulfonate d'A.O.D

Antitussif puissant, il peut être utilisé :

- 1) dans les toux aiguës qui accompagnent les affections des voies aériennes supérieures : pharyngites, bronchites, trachéo-bronchites
- 2) dans les manifestations tussigènes isolées qui persistent au décours de ces affections ou des maladies infectieuses.
- 3) dans les toux accompagnant les bronchopneumopathies aiguës et les atteintes pleurales.
- 4) Il est particulièrement remarquable dans

a) les toux survenant chez les sujets allergiques et en particulier dans les toux spasmodiques des asthmatiques

b) les tics tussigènes séquelles de coqueluches par exemple .

Son action antitussive est doublée d'une action sédatrice, voire hypnotique indiscutable. Cette action sédatrice peut être utilisée pour elle-même chez les enfants nerveux, anxieux, neurotoniques en particulier pour favoriser le repos nocturne.

CONCLUSIONS

Notre propos a été d'étudier une nouvelle thérapeutique symptomatique de la toux des affections respiratoires de l'enfant : le Camphosulfonate d'Aminoxyde de Diphénhydramine, dérivé du Bénédryl. Ce dernier est connu comme un antihistaminique moyen, un médicament à faible action dépressive centrale non hypnotique, mais surtout utilisé en thérapeutique comme un antiparkinsonnien. Son sel possède des propriétés antitussives propres que nous avons mises en évidence.

La forme sirop nous a paru convenir le mieux chez l'enfant.

L'étude de 40 observations permet de tirer les conclusions suivantes :

I. TOLERANCE

La tolérance du produit est excellente, aucune manifestation d'intolérance n'a été notée.

II. ADMINISTRATION

L'administration du produit a toujours été facile, la saveur naturelle du sirop est agréable. L'enfant accepte facilement la prise.

III- PROPRIETES CLINIQUES

1. LE C.S.A.O.D. possède une activité clinique antitussive puissante et globale :

la clinique confirme donc les données fournies par l'étude pharmacologique du produit. Cette activité se manifeste quel que soit l'âge de l'enfant, elle est globale quelle que soit la cause de la toux ; nous avons étudié l'action antitussive au cours d'affections variées, virales, bactériennes, allergiques, le point de départ de la toux a pu être tour à tour pharyngé, laryngo-trachéal, bronchique, pleural.

L'activité du Camphosulfonate nous paraît spécialement marquée lorsqu'il existe une participation centrale au mécanisme de la toux :

.../...

a) dans les toux survenant chez les sujets allergiques en particulier dans les toux spasmodiques des asthmatiques ; nous avons pu observer chez eux des résultats spectaculaires, le Camphosulfonate se révélant efficace alors que d'autres principes plus classiques avaient échoué.

b) dans les tics tussigènes qui s'observent en particulier chez des enfants inquiets et anxieux neurotoniques, le C.S.A.O.D a rendu chez eux de très grands services : dès la prise du produit, la toux, surtout si elle était nocturne gênant le sommeil, a cédé. Parallèlement l'anxiété de l'enfant a souvent diminué.

2. L'action antitussive s'accompagne d'une action sédatrice générale, évoquant un mécanisme d'action centrale du produit. Cette activité est nette dans près de la moitié des observations, elle est par là-même très intéressante en particulier chez les tout-petits pour limiter l'agitation qui va souvent avec la maladie responsable de la toux. Cette action permettra sans doute d'élargir les indications cliniques de la préparation.

3. Un pouvoir hypnotique est apparu dans 14 observations :

La somnolence diurne est directement en rapport avec la prise du produit. Le retour du sommeil est probablement lié à la diminution de la fréquence de la toux.

Cette action hypnogène est dans une certaine mesure en rapport avec la posologie mais paraît liée aussi à la tolérance individuelle ; elle a en elle-même un réel intérêt ; aux doses employées elle ne s'est jamais montrée excessive.

IV. POSOLOGIE

La posologie proposée est la suivante :

jusqu'à 10 kg de poids	:	15 mg/kg
de 10 à 30 kg "	:	10 mg/kg
au-dessus de 30 kg "	:	6 à 8 mg/kg.

.../...

AU TOTAL

Le sirop de Camphosulfonate d'Aminoxyde de Diphenhydramine occupe dans le groupe des antitussifs, par ses propriétés cliniques, une place particulière que pouvait laisser prévoir sa formule chimique et qui confirme les données expérimentales. Il présente un intérêt thérapeutique certain en pédiatrie.

Vu : le Doyen
Léon BINET.

Vu : Le Président de Thèse
Professeur LEMAIRE

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-AHUJA .P. La toux chez l'enfant. Antiseptic 44- 308-312 -Mai 1947
- 2-AMEUILLE .P. Toux et réflexes respiratoires décapités- Presse Med. 24-12-1941
- 3-AMEUILLE .P. et LEMOINE J.M. Les zones tussigènes supraglottiques.
Bull. Men. Soc. Med. Hop. 20-2 1924
- 4-BARIETY - MELLETIER - LESOBRE - EMC. Thérapeutique 25.268 1951.
- 5- BASABE -Valeur séméiologique et mécanisme de la toux. SEM.MED. 18-2-1943
- 6-BENILLOUCHE G. A propos de l'association Khelline-Promethazine dans le
traitement de la toux. Th.MED. PARIS 1962 N° 716.
- 7-BEN NEFISSA.Exposé analytique des méthodes d'étude des sédatifs de la toux.
Th.MED. PARIS 1955 N° 761.
- 8-BOISSIER J.R. Et. Exp. des antitussifs. VIème Congrès de Thérapeutique 1959
DOIN.
- 9-BOUDURESQUE -La Toux. EMC.Système nerveux. 17012 F.
- 10-BRUNTON L. Le schéma des zones tussigènes.PHARM. Deniau et Lowers
BRUX. 1880.
- 11-BURBAKER G. Physiologie de la toux. Traité de Physio. MASSON.
- 12-CASGRAIN G. Asthme et path. infantile. BULL. Union Med. Nov.1950- 79- N°11
- 13-CELICE J. Les médications actuelles de la toux. RP. T.IX. N° 33
- 14-DEBAIN J.J. L'enfant qui tousse. SEM. HOP.14-10-1955 -31- N° 60-3169-70
- 15-DOMENJOZ R. Considérations générales sur le mécanisme de la toux.
VIème Congrès de Ther. 1959. DOIN
- 16-DOYLE-BELL A. Le problème de la toux chronique chez l'enfant. Practitioner
Dec. 1952- 169 -
- 17- GAUTIER P. La toux chez l'enfant. EXP.Sc. 1930
- 18- GORDONOFF T. Expectorants et antitussifs. VIème Congrès de Ther. 1959
- 19- HUNTER . Les Prep. médicamenteuses pour la toux. Practitioner 1948.
161 N° 966.
- 20-LAROCHE F.R. La Toux spasmodique de l'enfant. Th. Med. Paris 1960 N° 31.
- 21-LOWENBERG A. Causes Of. coughing in a Groningen general Practice.
Th.Med. Groningue 1959- N° 19.
- 22-MARKS MB. La toux chez l'enfant allergique- Arch. of. Ped. Nov. 1942.59 N°11
- 23-MONNIER, KUHN, PIAGET- Physiologie de la toux. Cl. et Labo. 20-II-1936-
N° 2-168.
- 24-MOURIEZ A propos de la toux. Laval.Médical- 1947 -N° 5.
- 25-OFFERLE O. La toux chronique chez l'enfant en dehors des broncheectasies.
Th.Med.Paris 1953- N° 531
- 26-PALEY M.P.Y, EMC. Poumons 6.000 C10

.../...

- 27-PLATON RV. La toux chronique chez l'enfant- New.Orleans. XII-1946
270-274
- 28-RIBADEAU-DUMAS L. et TARNEAUD - La toux rebelle des rhinopharyngites
Le Nourrisson -1943 31 94-100
- 29-RIST -Thérapeutique des voies respiratoires -N° 63268
- 30-SIMONET -Rapports d'Exp. Toxicologique et Pharmacologique. du
Camphosulfonate d'Aminoxyde de Diphényldramine
- 31-STEFKO Pl. et BENSON.WN . A method for the evaluation of antitussive
agents in the unanesthetised dog.
Journ.of. pharm. and Exp.ther. 1953 CVIII -217-223
- 32-VITENSON -Affections rhinopharyngées chez l'enfant -Thes.Med.Paris.
1950.
- 33-WEISSER K. Mechanismus der hunkens -Thes.Med.Bâle. 53-N° 42.
-

